T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof.Dr.Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

MEKANİK VENTİLATÖR İLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ'NİN ÖNLENMESİNDE DEVAMLI SUBGLOTTİK ASPİRASYONUN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.AYŞE KÖKER

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ALPER YOSUNKAYA

KONYA-2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER…….. I
KISALTMALAR..... II
1. **GİRİŞ VE AMAÇ**..... 1
2. **GENEL BİLGİLER**..... 3
2.1.VİP TANIMI..... 3
2.2.VİP EPİDEMYOLOJİ..... 3
2.2.1.VİP İNSİDANSI..... 3
2.2.2.VİP MORTALİTE..... 4
2.3.VİP PATOGENEZ..... 4
2.4.VİP ETİYOLOJİ..... 6
2.5.VİP RİSK FAKTÖRLERİ..... 12
2.6.VİP TANISI..... 13
2.7. VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİDEN KORUNMA……. 18
2.8. VİP TEDAVİSİ..... 21
3. **GEREÇ VE YÖNTEM ……** 24
4. **BULGULAR…….....** 30
5. **TARTIŞMA……** 43
6. **ÖZET……..** 51
7. **SUMMARY……....** 53
8. **KAYNAKLAR……** 55
9. **TEŞEKKÜR.....** 60

KISALTMALAR

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni
VAP : Ventilator Assocated Pneumonia
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
MV : Mekanik Ventilasyon
ETT : Endotrakeal Tüp
SSD : Subglottik Sekresyon Drenaj
DSA : Devamlı Subglottik Aspirasyon
HİP : Hastane İlişkili Pnömoni
SHİP : Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoni
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KAH : Koroner Arter Hastalığı
MRSA : Metisiline Rezistans Staphilokokus Aureus
MSSA : Metisiline Duyarlı Staphilokokus Aureus
EKG : Elektrokardiyografi
GKS : Glaskow Koma Skoru
Acinetobacter spp : Acinetobacter saprophiticus
S.Aureus : Staphıylococcus aureus
S.Pneumoniae : Streptococcus pneumoniae
P.Aeruginosa : Pseudomonas aeruginosa
GNÇ : Gram Negatif Çomaklar
ExoS : Eksotoksin S
ExoT : Eksotoksin T
ExoU : Eksotoksin U
Exo Y : Eksotoksin Y
Pep A : PeptitA
A. baumanii : Acinetobacter baumanii
A. calcoaceticus : Acinetobacter calcoaceticus:
CMV : Sitomegalovirüs
L. pneumophila : Legionella pneumophil
ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu
CFU : Coloni Form İn Unit
BAL : Bronkoalveolar Lavaj
CDC :Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CPIS : Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
NNIS : Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyansı
PSB : Korunmuş Fırça Tekniği
NIMV : Noninvazif Mekanik Ventilasyon
HME : Isı ve Nem Değiştirici (filtre)
HH : Isıtıcı Nemlendirme (sistem)
SSSD : Selektif Sindirim Sistemi Dekontaminasyonu
ATS : Amerikan Toraks Derneği
PEEP : Pozitif Eksprium Sonu Basıncı
Sp O_2 : Oksijen satürasyonu
HSV : Herpes simpleks virüs
ATS-İDSA : Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ETF : Avrupa Çalışma Grubu
PROK : Prokalsitonin
CRP : C-reaktif protein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapay hava yolu bulunan ve mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastaların % 6 ile % 52'sinde görülen ve her 1000 ventilatör günü başına 5-10 vakalık bir insidansı bulunan akut bir enfeksiyondur (1). VİP, mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda en sık görülen hastane enfeksiyonu olup mortalite oranını oldukça artırmakta ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır (2). Bu doğrultuda yaklaşık son 10-15 yıldır VİP'den korunma ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmış olup; VİP önlenmesi günümüzde, gerek yoğun bakım çalışanlarının, gerekse enfeksiyon kontrol çalışanlarının en önemli mücadelesi haline gelmiştir.

VİP'den korunma ile ilgili günümüzde literatürde çok sayıda strateji öne sürülmüş ve tartışılmıştır. Bu stratejiler nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak sınıflanmaktadır. Subglottik aspirasyon, nonfarmakolojik önleme yöntemleri içerisinde yer almaktadır. Bozulmuş gag refleksi 24 saatlik bir periyotta orofarinksin posterior kısmında yaklaşık 100-150 ml sekresyon birikimine neden olur (3). Bu biriken sekresyonlar alt hava yollarına aspire edilerek VİP' e neden olabilmektedir. Bu şekilde alt solunum yollarına ulaşan patojen mikroorganizmaları ihtiva eden sekresyonların aspirasyonu VİP'in en önemli nedenidir. Bu nedenle mikroaspirasyon ve VİP riskini azaltmak için endotrakeal tüp kafının yukarısında biriken sekresyonların aspirasyonunu sağlayan özel entübasyon ve trakeostomi tüpleri geliştirilmiştir. Çünkü endotrakeal entübasyon tüpü üzerinde yer alan kaf, eğer önerilen kaf basıncında kullanılırsa makroskobik aspirasyonlara karşı koruyucu iken kafın etrafından gerçekleşen mikroskobik aspirasyonu önlemede maalesef yetersiz kalmaktadır.

Subglottik sekresyonların drene edilmesinin VİP insidansını azalttığı 1992 yılından beri yayımlanan bazı çalışmalarda rapor edilmiş olmakla birlikte (4-10), günümüzde bu stratejinin etkinliği halen tartışılmaktadır. Tek merkezli randomize kontrollü iki çalışma (7,8) ve bir gözleme dayalı çalışma (6) subglottik aspirasyonun VİP insidansını azalttığını rapor ederken, tek merkezli diğer 3 çalışma (4,5,10) bu pozitif sonuçları doğrulayamamıştır. Ancak bu çalışmaların meta-analizi, subglottik aspirasyonun erken başlangıçlı VİP'in önlenmesinde etkili olduğunu bildirmiştir (3). Yayımlanan bu çalışma ve meta analizlerden hiçbiri mortalite oranı, yoğun bakımda kalış süresi veya mekanik ventilasyon süresi üzerine olumlu bir etki gösterememiştir.

Subglottik aspirasyon ise devamlı veya belli aralıklarla aspirasyon şeklinde uygulanabilmektedir (11). Devamlı subglottik bölgenin aspirasyonu aralıklı aspirasyona

göre daha efektif gibi görünmesine rağmen bazı çalışmalarda trakeal mukozada hasara neden olabileceği bildirilmiştir (12). Bununla birlikte günümüzde subglottik sekresyonların aralıklı aspirasyonunun trakeal mukozada daha az hasara neden olduğu hipotezini destekleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Biz bu çalışmamızda; YBÜ'de mekanik ventilasyon uygulanan seçilmemiş bir hasta popülasyonunda, ventilatör ilişkili pnömonin önlenmesinde, devamlı subglottik sekresyonların aspirasyonunun etkilerini prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. VİP TANIMI:

Pnömoni, terminal bronşiyollerinün distalindeki akciğer parankimine inhalasyon, aspirasyon veya hematojen yollar ile ulaşmış patojen mikroorganizmaların yol açtığı akut bir enfeksiyon hastalığıdır (13). Sağlık hizmeti ile ilişkili pnömoni (SHİP) ise yeni tanımlanmıştır ve bazı yüksek riskli ortamlarla ilişkisi olan hastalar için belirlenmiştir. Bu ortamlara örnek olarak özel bakım üniteleri sayılabilir. Ayrıca uzun süredir hemodiyaliz tedavisi görüyor olmak, yara bakım hizmeti almak, evde infüzyon uygulanması ya da yakın dönemde hastanede yatmış olmak önemli risk faktörleridir. Bu risk faktörleri, SHİP ve VİP de sık görülen, çoğul antibiyotik dirençli bakterilere bağlı enfeksiyon gelişme riskini de artırmaktadır (14). Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, ventilasyona başlandıktan 48 saat ve sonrasında gelişen pnömoniler VİP olarak kabul edilmektedir (15).

Tüm dünyada geniş spektrumlu antibiotiklerin kullanıma girmesine, etkin olarak dezenfekte edilen solunum cihazlarının kullanılmasına ve ventilasyon uygulanan hastaların takibinde pek çok gelişmelerin olmasına rağmen VİP, mortalite ve morbiditesi hala yüksek olan önemli bir sağlık sorunudur (16).

VİP trakeal entübasyondan sonra ortaya çıkış gününe bağlı olarak iki gruba ayrılabilir. Mekanik ventilasyon (MV)'un ilk dört günü içinde oluşan pnömoni erken VİP, MV'un beşinci gününden sonra oluşan pnömoni geç VİP olarak tanımlanır. Bu tanımlama VİP'nin ortaya çıkış gününe göre etken patojen ajanların farklılaşması açısından önemlidir (17).

2. 2. EPİDEMİYOLOJİ

2. 2. 1. VİP İnsidansı

VİP yoğun bakımda en sık görülen infeksiyon olup, yoğun bakım için insidansı % 6 ile % 52 olarak verilmiştir (1).

Hastanenin diğer bölümleri ile karşılaştırıldığında yoğun bakım hastalarında pnömoni gelişme riski daha yüksektir. Entübe edilen ve MV uygulanan hastalarda pnömoni riski 4-21 kat artmaktadır (18).

MV uygulanan hastalarda görülen infeksiyöz trakeobronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları ile çakıştığından VİP insidansını kesin olarak belirlemek güçtür. MV uygulanan hastalarda VİP insidansı ventilasyon süresi ile ilişkilidir. VİP riski hastane sürecinin erken dönemlerinde en yüksek olup, ventilasyonun ilk günü gün başına % 3, 5-10 güne kadar gün başına %2 daha sonrası için % 1 olarak hesaplanmıştır (19). VİP gelişme

riski entübasyondan itibaren kümülatif olarak artmaktadır; ilk hafta her gün için %2, ikinci hafta her gün için %2 ondan sonraki her gün için risk %1 artar (20).

Türkiye'de VİP ile ilgili yapılmış çalışmalarda insidans 16.4-26.4 atak /1000 ventilatör günü olarak bildirilmektedir (21)

2. 2. 2. VİP Mortalite

VİP'de kaba mortalite oranı %20-71, VİP ile ilişkilendirilen mortalite oranı ise % 27-33 arasında değişmektedir (22).

Solunum yetersizliğinde ilerleme, altta yatan hastalıklar, şok, uygunsuz antibiyotik tedavisi gibi çok sayıda faktörün prognozu olumsuz etkilediği belirtilmektedir (23)

Etken Pseudomonas aeroginosa ya da Acinetobacter spp. ise mortalite % 50'ye kadar yükselebilmektedir (24)

Alvarez- Lerma (25), uygun ampirik antibiyotik verilen hastalarda, antibiyotik tedavisi gecikenlere göre mortalitenin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Iregui ve ark (26) ise çalışmalarında VİP tanısı koyulan 107 hastanın %31'inde antibiyotik tedavisinin geciktiğini ve buna bağlı olarak bu hastalarda mortalitenin 7.6 kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

VİP'e atfedilen mortalite oranı tartışmalı olmakla birlikte bu infeksiyonların hem ventilasyon süresini hem de yoğun bakırnda kalış süresini uzattığı gösterilmiştir (27) Ülkemizde VİP gelişimi ile MV uygulanma süresinin ortalama 10 gün, YBÜ' de kalış süresinin ise ortalama 6.5 gün uzadığı bildirilmektedir (18).

2. 3. VİP PATOGENEZ

Sağlıklı kişilerde vokal kordun üstü patojen olmayan bakterilerle kolonize iken alt hava yolu sterildir. Normal kişilerde de uyurken mikroaspirasyonlara maruz kalabilir. Ancak bir takım major defans mekanizmaları ile kişi kendini korur. Anatomik hava yolu bariyerleri, öksürük refleksi, mukus ve mukosilier klirens önemli defans mekanizmalarıdır. Üst hava yollarındaki siliyalı mukoza aspire edilen materyali yukarı doğru taşıyarak uzaklaştırır. Bu olay mukosilier klirens ve güçlü bir öksürük refleksi ile olur. Terminal bronşun aşağısında ise selüler ve humoral immünite, alveolar makrofajlar ve lökositler patojeni uzaklaştırır. Ayrıca sitokinler selüler immun cevabı oluşturarak antijen sunan hücreleri aktive ederek humoral immün cevabı oluştururlar.

Mekanik ventilatördeki hastalarda bu savunma sistemleri birçok noktada bozulmuştur. Hastanın hastalığı, komorbiteleri ve malnütrisyon immun sistemi baskılarken, en önemlisi entübe olmuş olan hastada öksürük refleksi ve mukosilier klirens bozulmuştur (2).

Pnömoni, steril olan alt solunum yolu ve akciğer parankimine, konak savunmasında bozulma ile birlikte virülansı yüksek bir mikroorganizmanın yerleşmesi sonucu ortaya çıkar. Yoğun bakım hastasında pnömoni gelişiminde genellikle üç aşama vardır:

1-Patojen mikroorganizma ile kolonizasyon,

2-Savunma mekanizmalarının bozulması,

3-Virülansı yüksek mikroorganizmaların varlığı

Ventile edilen hastalarda subgingival plak, peridontal alanlar, orofarinks, sinüsler, mide ve trakeanın patojen bakteri ile kolonizasyonu, transkolonizasyon olarak tanımlanır. VİP gelişiminden önce transkolonizasyon gerçekleşir. Gram negatif bakteriler genellikle orofarinkste, Pseudomonas aeroginosa ise siliyalı trakea epitel hücrelerine ilgisinin fazla olması nedeniyle trakeada kolonize olur (28).

VİP gelişiminde dört evre bulunur ve aynı akciğer lobunda pnömoninin farklı evreleri izlenebilir:

a. Erken faz: Kapiller konjesyon ve polimorfonükleer lökosit sayısında artış izlenir. Alveolde fibrin eksuda vardır.

b. Orta faz: Alveol fibrinle dolu olup, az miktarda eritrosit ve bol miktarda lökosit vardır.

c. İleri faz: Polimorfonükleer lökositler alveolü tamamen doldurmuştur.

d. Rezolüsyon fazı: Mononükleer hücrelerin makrofaj aktivitesi nedeniyle inflamatuvar eksuda uzaklaştırılır (29).

VİP etkeni olan patojenler, alt solunum yollarına dört şekilde ulaşabilir;

1-Orofaringeal mikroorganizmalarm aspirasyonu

2-İnhalasyon yolu

3-Hematojen yayılım

4-Komşuluk yolu

VİP çoğunlukla orofaringeal bölgede kolonize olan potansiyel patojenlerin alt solunum yollarına aspirasyonu sonucu oluşur. Hastanın entübe edilmesi ile orofarinks ve trakea arasındaki doğal engel bozulmakta ve endotrakeal tüp kafı ile vokal kordlar arasındaki subglottik alanda biriken kontamine sekresyonun alt solunum yollarına sızması, bakteri girişini kolaylaştırmaktadır. Mekanik olarak ventile edilen özellikle geç dönem VİP hastalarında, mide ve gastrointestinal sistem orofaringeal ve trakeal patojenler için bir kaynak olabilir. Gastrik pH > 3.5 olduğunda, gram negatif bakterilerin gastrik kolonizasyonunda ileri derecede artış ile kaf çevresine biriken kontamine sekresyonların alt havayollarına ilerlemesi sonucu VİP gelişebilmektedir. Trakeobronşial kolonizasyonun

yaklaşık % 25-40'ı mide kaynaklıdır. Mide mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında patojenler için bir rezervuar olabilir (30).

VİP, daha nadir olarak mide içeriğinin makroaspirasyonu, ventilatör devrelerinde kondanse olan sıvının hastanın havayoluna drene olması, devrelerin doğru olmayan şekilde manipülasyonu, kontamine gereçlerle manuel ventilasyon ve trakeal aspirasyon, nebulizerlerin kontaminasyonu patojenlerin alt solunum yollarına ilerlemesine bağlı gelişebilir (31).

Sonuç olarak bakteriyel olarak yüklü materyalin aspirasyonu, hastalık sebebi ile bozulmuş konak savunması ve entübasyon tüpünün varlığı bir araya gelince ventilatör ilişkili pnömoni kaçınılmaz olmaktadır (2).

2. 4. ETİYOLOJİ

VİP'in en sık mikrobik etkenlerine bakıldığında normal konak florasındaki değişikliklerin ve antibiyotiklere dirençli ekzojen nazokomiyal bakteriyel suşların etkileri görülür.

Çoğu vakada standard bakteriyel patojenler etken olurken atipik bakteriler ve hatta kommensal bakteriler de etken olabilmektedir (27). Viruslar, mantarlar ve diğer çeşitli nedenler seyrek görülür, ancak özellikle immün yetersizliği bulunan hastalarda önem kazanabilirler.

Ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri arasında sıklıkla Pseudomonas aeroginosa, metisiline dirençli Stafilokok aureus (MRSA), Acinetobakter türleri, Stenotrophomonas malthophilia, Klebsiella pneumonia gibi çoklu ilaç direnci olan patojenler yer alır. Bu mikroorganizmaların kolonize olduğu hastalarda, genellikle daha önceden antibiyotik kullanımı veya hastanede yatış gibi komorbiteler görülmektedir. Bunun yanında Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, metisilin duyarlı S. Aureus (MSSA) ve antibiyotik duyarlı Enterobacteriaceae gibi çoklu ilaç direnci olmayan mikroorganizmalar da VİP'de etken olabilir (32).

Streptococcus pneumoniae *(S. pneumoniae)**;*** pnömokok pnömonisi infeksiyonunda antibiyotik direnci önem kazanan bir sorun iken (28) çoğu *S. pneumoniae* izolatları betalaktam antibiyotiklere karşı duyarlı olmayı sürdürmektedir (33). *S. pneumoniae* intübasyonu takiben ilk günlerde VİP etkeni olmakta ve antibiyotik başlanması ile hızlı bir biçimde temizlenmektedir (34). Bu etken için önemli risk faktörleri sigara, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve önceden antibiyotik kullanmamış olmaktır (35).

Haemophilus influenza*;* küçük pleomorfik gram-negatif kokobasildir. Gram boyama

tanı koyduracak kadar tipik olabilir, ancak *Acinetobacter* türleri ile karıştırılmamalıdır. *S. pneumoniae* gibi antibiyotikler ile kolayca eradike edilir ve intübasyonun erken dönemlerinde infeksiyona yol açar. VİP etkeni olarak *Haemophilus influenzae* için risk faktörleri KOAH ve önceden antibiyotik tedavisi almamış olmaktır (36).

***Staphylococcus aureus** (S. aureus);* Gram-pozitif bir koktur. Genellikle burun deliklerini kolonize eder ve nazokomiyal infeksiyonlar ve VİP'in en önemli etkenlerinden biridir (37). Stafilokoklar yoğun bakım döneminde VİP etkeni olabilir. Geleneksel olarak pek çok suş metisiline duyarlı iken, MRSA suşları artmaktadır. Bu artış toplum izolatlarında bile görülmektedir (38). MRSA risk faktörleri arasında KOAH, MV süresinin uzaması, önceden antibiyotik almak, önceden steroid almak ve önceden bronkoskopi uygulanması vardır (39). Önceden bronkoskopi uygulanması, hastalar arasında kontaminasyon yoluyla değil daha çok eşlik eden bir akciğer hastalığını işaret edebileceğinden dolayı önemli bir risk faktörüdür. Önceden antibiyotik kullanımı varsa ve VİP geç dönemde ortaya çıkmış ise *S. aureus'a* bağlı VİP'te metisiline karşı direnç neredeyse kesin hale gelir (40).

S. aureus; önemli virulans faktörlerine sahiptir (41). Panton-Valentine lökosidin genini taşıyan suşlarda artış olduğu bildirilmektedir. Bu gen 2 komponentli hücre dışında salınan bir stafılokoksik toksindir. Bu toksin agresif virulan cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ve ciddi nekrotizan pnömoni ile ilişkilidir. Panton-Valentine geni taşıyan stafılokoklar genellikle metisiline dirençli olur. Akciğer infeksiyonu doku destrüksiyonu, kavitasyon, hemoptizi ve mortalite ile ilişkilidir (42). Çoğu vaka toplum kökenlidir, ancak hastane ünitelerine yayılma ve ölümcül nozokomiyal salgınlar yapma ihtimali gözardı edilemez.

Enterobacteriaceae; gram negatif çomaklar(GNÇ), aerobik laktoz-fermente eden bakterilerdir. Normalde alt gastrointestinal sistemde bulunurlar. Antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım desteği gerektiren hastalık normal bakteriyel florayı süprese edebilir ve bu bakterilerin aşırı büyümesine, cilt, üst gastrointestinal ve solunum yolunun kolonizasyonuna yol açabilir. Bu cinse ait üyeler intrinsik antibiyotik duyarlılıklarına sahiptir. En dikkat çekici gelişme ise genişlemiş spektrumlu beta laktamazların edinilmiş olmasıdır. Bu enzimler ile penisilin ve sefalosporinlere direnç gösterilir (43).

***Pseudomonas aeruginosa** (P. Aeruginosa):* Aerobic non-fermentatif bir çomaktır ve intrinsik olarak pek çok antibiyotiğe dirençlidir. *Pseudomonas* ile VİP gelişmesi, önceden sağlıklı olduğu bilinen bireylerde hospitalizasyonun erken dönemlerinde pek görülmez. *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP gelişimi için saptanan risk faktörler arasında KOAH, uzamış MV ve önceden antibiyotik kullanımı vardır (35). *Pseudomonas* eradikasyonu güç bakterilerdir

(34). Persistan veya tekrarlayıcı pnömoni atakları sık görülür, özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen hastalarda belirgin olarak sıktır (44).

Pseudomonas, pek çok virulans faktörü taşımaktadır. En önemlisi ekzotoksin (ExoS, ExoT, ExoU (pepA) ve Exo Y) grubu gibi görünmektedir. Bunlar konak hücrelerinin sitoplazmalarına direkt olarak salınır. Bu işlem sırasında ise tip III sekresyon sistemi denilen bir sistem kullanır (45). İki seride VİP'e neden olan *Pseudomonas* izolatlarının % 72-77'sinde tip III ekzotoksinlerin varlığı saptanmıştır (46,47). Bu izolatların 35 tanesi in vitro sitotoksisite testleri ve pnömoni fare modeli ile test edildiğinde, ExoU eksprese eden suşların en yüksek virulansa sahip olduğu görülmüştür. Burada ölçüt olarak alveoler epitelin ve makrofaj benzeri hücrelerin lizise uğraması ve farede letalite yapması temel alınmıştır. VİP hastalarında bu bulguların ne anlama geldiği net değildir ancak muhtemelen bu faktörler yeni tedavilerin hedefi olabilir (48).

***Acinetobacter* türleri** (özellikle *A. baumanii* ve *A. calcoaceticus);* aerobik non-fermentatif Gram-negatif çomaklardır. Toprak ve taze su kaynaklarında yaygın olarak bulunurlar. *Acinetobacter* türleri geleneksel olarak düşük virulansa sahip olarak değerlendirilmişlerdir ve klinik izolatlar infeksiyondan ziyade kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir (49). Yakın dönemde özellikle de yoğun bakım hastalarında nozokomiyal infeksiyonların etkeni olarak önemi farkedilmiştir (50). İspanya'da vaka-kontrol çalışmasında *Acinetobacter* türü bakterilerin etken olduğu VİP'e bağlı olarak *(Acinetobacter* dışı etkenlerle gelişen VİP'li kontrol hastalara kıyasla) atfedilebilir bir mortalite saptamamışlardır (51). *Acinetobacter'e* bağlı VİP'in geç dönem başlayan diğer VİP'ler kadar olumsuz olduğunu öne sürülebilir (52). *Acinetobacter saprophiticus* özellikle de salgın etkeni olarak önemlidir ve kolaylıkla bir hastadan diğerine bulaşabilir. Bu özellik onların personel ellerinde ve cansız yüzeylerde yaşama yeteneğine ve pek çok antibiyotiğe karşı intrinsik direncine bağlı gibi görünmektedir. *Acinetobacter'e* bağlı VİP için risk faktörleri arasında bir nöroşirurjikal cerrahi, ARDS, kafa travması ve yüksek miktarda aspirasyon ve seftazidim kullanımı ile el yıkama alışkanlığının kötü olması bulunmaktadır (53).

Bazı VİP patojenlerine özgü risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (53).

Tablo 1. VİP Patojenlerine Özgü Risk Faktörleri

Patojen	Risk faktörleri
S.pneumoniae	Sigara
	KOAH
	Antibiyotik almamış olmak
H. influenzae	Sigara
	KOAH
MSSA	Antibiyotik almamış olmak
	Genç yaş
	Travmatik koma
	Beyin cerrahisi
	KOAH
MRSA	Streoid tedavisi
	MV süresinin uzaması
	Önceden antibiyotik kullanımı
	Önceden bronkoskopi uygulanmış olması
	KOAH
P.aeruginosa	Steroid tedavisi
	Mekanile ventilasyon süresinin uzaması
	Önceden antibiyotik kullanımı
	ARDS
Acinetobacter türleri	Kafa travması
	Beyin cerrahisi
	Önemli ölçüde aspirasyon olması
	Önceden sefalosporin tedavisi görmüş olmak

VİP Etkeni Olan Diğer Bakteriler

VİP'te Anaerobik Bakteriler

VİP'in birincil olarak orofaringeal içeriğin endotrakeal tüpü geçerek akciğerlere ulaşması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Buna göre orofarinksten gelen anaerobik bakterilerin tıpkı entübe olmayan hastalardaki aspirasyon pnömonisinde rol oynadığı gibi VİP'te de önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (54). Bir sürveyans çalışmasında MV uygulanan 26 hastadan 22'sinde alt solunum yolunda bakteriyel kolonizasyonda geliştiği saptanmıştır. Bunlardan 15 hasta 28 farklı anaerobik suş tarafından kolonize idi (55). VİP'li 130 hasta içeren bir çalışmada (korunmuş fırça yöntemi ile tanı konulan) 30 hastada (%23) anaerobik bakteriler (> 1 000 CFU/ml) saptanmıştır. Bununla birlikte anaerobik bakteriler daima aerobik bakteriler ile birlikte saptanmıştır. Bilinç değişikliği, hastalık şiddetinin ağır olması, yoğun bakım birimine başvurmuş olmak anaerobik bakteriler için bağımsız risk faktörleridir (56).

Öte yandan VİP'te anaerobik bakterilerin rolünü irdeleyen veriler birbiriyle çelişebilmektedir. Marik ve Careau tarafından yapılan, 185 şüpheli VİP vakasının bildirildiği bir çalışmada, anaerobik teknikler dikkatlice uygulanmış olmasına karşın (korunmuş fırça yöntemi ve mini-BAL örnekleri ile) anaerobik izolat elde edilememiştir. Araştırmacılar bu veriler ışığında aspirasyon pnömonisinde anaerobların rolünün abartıldığını iddia etmişler ve aspirasyon pnömonisi ile ilgili eski çalışmaların (çoğunlukla transtrakeal aspirat kültürlerine dayalı olan) yanlış pozitif kültürler (kolonizasyon veya hava-yolu aletinin kontaminasyonuna bağlı olarak) nedeniyle yanlış sonuç verdiğini öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak VİP'te anaeropların rolü henüz net değildir. Ancak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler orofaringeal anaerobik bakterilere karşı da etki gösterebilmektedir (57).

VİP'te Kommensal Bakteriler

Orofarinks ve derideki kommensal bakterilerin (non-beta-hemolitik streptokoklar, *Neisseria* türleri, *Corynebacterium* türleri, *injluenza* dışı *Haemophilus* türleri ve koagülaz-negatif stafilokoklar gibi) genellikle pnömoni açısından düşük virulansa sahip olduklarına inanılmaktadır. Ancak yine de bu bakteriler yayınlanmış VİP vaka serilerinde yer almaktadır. Kültür sonucunda kommensal bir bakteri üremesi ile daha virulan bir patojen üremiş olmasının aynı anlama gelip gelmeyeceği belli değildir (44). Gerçekte bazı klinisyenler sadece kommensal bakteri üreyen kültürleri önemsemezler. Bu konuda Lambotte ve arkadaşları (58) retrospektif olarak 10 yıllık süre içinde 292 hastada

bronkoskopik olarak kanıtlanmış 369 VİP epizodunu incelemişlerdir. 77 epizotta kültür sonuçlarında diğer VİP patojenlerine ek olarak kommensal bakteriler de izole edilmiştir. 29 epizotta (tüm VİP'lerin %8'i) ise sadece kommensal bakteriler izole edilmiştir. 29 epizotun 10'u mekanik ventilasyonun ilk 5 gününde meydana gelmiştir. Bu hastalarda tipik VİP geliştiği ve ilgili bakterilerden akciğerlerde bol miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Kısıtlı verilere dayalı da olsa özellikle kommensal patojenler, tek izolat olduğu zaman bunları potansiyel VİP etkeni olarak düşünmek daha doğru olacaktır.

VİP Etkenleri Olarak Atipik Bakteriler

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VİP etkeni olarak *Legionella* türleri nadiren görülmektedir. İspanya'da 300 nozokomiyal pnömoni atağı içeren 5 yıllık ileriye dönük bir çalışmada, *L.pneumophila* atakların 36'sında (%12) bildirilmiştir. Bu kohort çalışmasında risk faktörleri olarak sitotoksik kemoterapi ve kortikosteroid tedavisi rapor edilmiştir. Pek çok yayında, toplum kökenli infeksiyonu olan hastaların izlendiği ventilatörlerde daha sonra nozokomiyal *Legionella* vakalarının meydana geldiği bildirilmektedir. Bu nedenle kanıtlanmış olmamakla birlikte ekipmanların kısa süreli kontaminasyonun bulaştırıcılıkta rol oynayabilir (59).

Mycoplasma ve *Chlamydia* infeksiyonlarının mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hangi sıklıkla görüldüğü bilinmemektedir. Ventilatör ile ilişkili olmayan vakalar bile nadiren görülmektedir (60).

Bakteri Dışındaki Patojenlerin VİP'teki Rolü

Virüslar

Virüsler ile ilgili yayınların çoğunda VİP için nadir bir etken oldukları ileri sürülmektedir.

İnfluenza salgınları yenidoğan ünitelerinde MV uygulanan çocuklarda ve genel yetişkin yoğun bakım birimlerinde bildirilıniştir. Ancak yetişkin hastaların mekanik ventilasyon sırasında influenza kapması sık değildir (61).

Herpes simpleks virüs (HSV) infeksiyonu yetişkin popülasyonda sıktır ve stres veya immünosüpresyon dönemlerinde reaktivasyon gösterecek şekilde latent bir formda bulunur. HSV tipik olarak sadece immünkompromize hastada infekte sekresyonların aspirasyonu sonucu pnömoni oluşturur. Ancak HSV reaktivasyonu yoğun bakım hastalarında görülebilmektedir (62), bu nedenle HSV'nin VİP'e neden olabileceği veya katkıda bulunabileceği akla yatkın olasılıktır. VİP'li hastalarda HSV'nin rolü henüz net

değildir.

Sitomegalovirüs (CMV) da latent dönemi olan ve yoğun bakımda reaktivasyon ihtimali bulunan bir herpes virustur. HSV'ye benzemekle birlikte CMV, viremi ve iç organ tutulumu yapması daha olasıdır. CMV pnömonisi immünosüprese hastalarda iyi bilinen bir komplikasyondur, ancak CMV'nin mekanile ventilasyon uygulanan immünosüprese olmayan hastalarda VİP etkeni olup olmadığı bilinmemektedir (63).

Mantarlar

Nadiren Aspergillus ve Candida türleri gibi mantarlar da VİP etkeni olabilir. *Candida* türleri ile meydana gelen infeksiyonlar immünosüprese ve yoğun bakım hastalarında sıklığı artan önemli bir komplikasyondur. Ancak immünokompetan hastalarda pnömoniye neden olup olmadığı kesin değildir. Bu belirsizlik klinisyeni, bronkoskopi örneğinde *Candida* üreyen şüpheli VİP hastasında zorlamaktadır. Özellikle mayalar bakteriyel VİP eşik değeri olan seviyelerin üzerinde üremiş ise tanı daha da karmaşık hale gelir.

Aspergillus türleri için risk faktörleri hematolojik malignite, KOAH, solid-organ transplant, immünosüpresif tedavi, otoimmün hastalık için tedavi ve karaciğer sirozu gibi nedenlerdir. MV uygulanan hastalarda invazif aspergilloz VİP'in nadir bir nedenidir. Ancak aspergilloz yoğun bakımda gözlenebilmektedir (64).

2.5. VİP RİSK FAKTÖRLERİ

Ventilatörle ilişkili pnömoninin oluşumunda birçok risk faktörü söz konusudur. Risk faktörleri genel olarak üç başlık altında incelenebilir (65)

A. Hastayla ilişkili risk faktörleri:

1. Önceden bozulmuş solunum defans mekanizmalarının varlığı (KOAH, pulmoner hastalık)
2. İleri yaş (>60)
3. Altta yatan hastalıklar ve komplikasyonların varlığı; şok, organ yetmezliği, koma, bilinç bozukluğu, diabetes mellitus, renal yetmezlik, immün yanıt baskılanması travma, ARDS,
4. Önceden antibiyotik kullanımı
5. Mide içeriğinin aspire edilmesi
6. Gastrik kolonizasyon ve pH değişikliğinin olması
7. Üst solunum yollarının kolonizasyonu
8. Serum albumin <2,2 g/dl olması

B. İnfeksiyon kontrolü ile ilişkili faktörler:

1. EI yıkama alışkanlığının yetersiz olması
2. Hastadan hastaya geçerken eldivenlerin değiştirilmemesi
3. Kontamine cihazların kullanılması
4. Uygunsuz antibiyotik kullanımı

C. Tedavi ve girişimlere ilişkin faktörler

1. Mide asiditesinin yokluğu veya antiasit kullanımı
2. Sedasyon uygulanması
3. Kortikosterid kullanılması
4. MV uzun sürmesi (48 saatten fazla)
5. Mekanik ventilatör bağlantılarının 48 saatten önce değiştirilmesi
6. Pozitif end-ekspiratuar basınç uygulanması
7. Reentübasyon
8. Nazal yolla gastrik sonda uygulaması
9. Hastanın düz pozisyonda yatırılması
10. Ventilatöre bağlı hastanın transportu
11. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
12. İnvazif girişimlerin varlığı (trakeostomi, bronkoskopi)
13. Abdominal cerrahi uygulanması

2.6. VİP TANISI

İleri teknolojiye rağmen VİP'in doğru teşhisi hala problemli bir konudur. Ancak VİP tanısında temelde üç parametre önemlidir. Bunlar enfeksiyona ait sistemik bulgular, akciğer röntgen incelemesinde yeni infiltrasyon ya da mevcut infiltrasyonda artış ve bakteriyolojik olarak akciğer parankim enfeksiyonunun tespit edilmesidir. Çeşitli kriterler VİP tanısını düşündürür veya şüphe oluşturur (66). Günümüzde iki farklı klinik kriter, Johanson ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerleri ön plana çıkmaktadır.

Johanson Kriterleri

a. Yeni veya ilerleyen infiltrasyon varlığı
b. Ek olarak aşağıdaki 3 bulgunun en az ikisinin varlığı
   - Ateş >38
   - Lökositoz veya lökopeni
   - Pürülan sekresyonlar

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Kriterleri

1. Radyolojik Bulgular:

Peşpeşe iki veya daha fazla akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- Yeni veya ilerleyici ve ısrarlı infiltrasyon
- Konsolidasyon
- Kavite

2. Mikrobiyolojik Kriterler:

Aşağıdakilerden en az birinin görülmesi:

- Başka nedene bağlı olmayan pozitif kan kültürü,
- Plevra kültüründe üreme
- Bronkoalveoler lavaj (BAL) veya korunmuş fırça ile alınan örnekte pozitif kantitatif kültür
- BAL ile alınan hücrelerin %5' inden fazlasında hücre içi bakteri görülmesi
- Pnömoninin histopatolojik bulguları

3. Klinik Bulgular:

Aşağıdakilerden en az birinin görülmesi

- Ateş >38 ºC
- Lökopeni (BK<4000) veya Lökositoz (BK>12000)
- 70 yaş üstü hastada başka nedene bağlanamayan şuur değişikliği

Aşağıdakilerden en az ikisinin beraber görülmesi

- Yeni başlayan veya özelliği değişen sekresyonlar
- Sekresyon miktarının veya aspirasyon gereksiniminin artması
- Yeni başlayan veya kötüleşen öksürük veya dispne veya takipne
- Akciğer oskültasyonunda raller
- Gaz alış verişinin bozulması
- Oksijen gereksiniminde artma

Ulusal nozokomiyal enfeksiyon sürveyansı (NNIS) çalışmacıları, 1970 yılında CDC ile beraber bir tablo oluşturmuşlardır. Daha sonra Pugin ve ark tarafından Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) geliştirilmiştir (Tablo 2) (67).

Tablo 2. Ventilatörle ilişkili pnömoninin tanısında klinik pulmoner enfeksiyon skoru (67)

(CPIS)(total puan dağılımı 0-12)

Kriter	Dağılım	Skor
Ateş (^{0}C)	36,1-38,4	0
	38,5-38,91	
	> 39 veya < 36	
Kan lökosit sayısı (/mm^3)	> 4.000 ve < 11.000	0
	< 4000 veya> 11.000	1
	+ band şekilleri> 500	2
Okijenlenme	> 240 veya ARDS	0
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	< 240 ve ARDS kanıtlanmamış	2
Akciğer Grafisi	İnfiltrasyon yoksa	0
	Yaygın veya parçalı infiltrasyon	1
	Lokal infiltrasyon	2
Trakeal sekresyon	Trakeal sekresyon yok	0
	Pürülan olmayan trakeal sekresyorı	1
	Pürülan trakeal sekresyon	2
Trakeal aspirasyon kültürü	Üreme yok veya az üreme	0
	Orta düzeyde/ağır üreme	1
	Gram boyama içinde aynı patalojik bakterilerin görülmesi	2

CPIS skorlaması, VİP tanısı için faydalı olmasına rağmen kesin tanı koydurucu değildir. Taşikardi, lökositoz, pürülan balgam ve bunların göğüs radyografisiyle desteklenmesi gibi pnömoni teşhisinde kullanılan standart diyagnostik yöntemlerin mekanik ventilasyon uygulanan ağır hastalarda güvenilirliği azdır. Yüksek ateş, lökositoz ve taşikardi gibi nonspesifik bulgular, travma, yanıklar, pankreatit veya başka nedenlerle inflamatuar cevap geliştiren ağır hastalarda görülebilir. Pürülan balgam trakeobronşit kaynaklı olabilir ve her zaman parankimal bir soruna bağlı olmayabilir. Göğüs radyografisindeki infiltratlar, pulmoner ödem, hemoraji ve kontüzyonlar gibi enfeksiyon dair durumlara bağlı olabilir (68). Meduri ve meslektaşları bu tip zorlukların bir kısmına değinmişlerdir. Ateş ve infiltrat görülen 50 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada hastaların sadece

%42'sinde VİP'in kesin tanısı konmuştur. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru gibi skorlama sistemlerinin kullanımının maalesef doğru teşhise çok az katkısı vardır. Ama, yine de, yüksek ateş, lökositoz ve pürülan sekresyon gibi enfeksiyonlara işaret eden klinik bulgularla birlikte göğüs radyografisinde yeni veya progresif infiltratlar tespit edildiyse VİP'nin varlığından şüphelenilmelidir (69).

Mikrobiyolojik Tanı

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü her ne kadar halen tartışmalı olsa da, klinik ve radyolojik verilerin yanı sıra invazif ve noninvazif mikrobiyolojik girişimlerin de uygulanmasının gerekliliği çoğu araştırıcı tarafından vurgulanmaktadır.

Mikrobiyolojik tanıda; trakeal sekresyonların mikroskopik incelemesi ve kültürü ile kombine klinik değerlendirme, bronkoskopi dışındaki tekniklerle mikrobiyolojik tanı ve bronkoskopik teknikler kullanılmaktadır (70).

1-Trakeal sekresyonların mikroskopik incelemesi ve kültürü ile kombine klinik değerlendirme

Trakeal sekresyon veya balgamın direkt mikroskopik incelemesi ve kültürü, YBÜ hastalarının çoğunda, üst solunum yolu olası pulmoner patojenlerle kolonize olduğundan tanı için sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak pnömoni tanısı konulduğunda dahi trakeal aspirasyon örneklerinin doğrudan mikroskopik incelemesi ve kültür sonuçları uygun antibiyotik seçiminde hatalara neden olabilir. Histolojik olarak pnömoni tanısı konmuş hastalarda endotrakeal aspirasyon örneklerinin mikrobiyolojik test sonuçları % 82 duyarlılık ve % 27 özgüllükte bulunmuştur.

2- Bronkoskopi dışındaki tekniklerle mikrobiyolojik tanı

Her ne kadar VİP'te plevral boşluk ve kan yayılımı % 10'un altında ise de, çoğu uzman kan ve plevral efüzyon kültürlerinin VİP tanısında yararlı olduğunu düşünmektedir.

-Endotrakeal aspirasyon örneğinin kantitatif kültürü

Endotrakeal aspirasyon örneğinin doğrudan mikroskopisi ve kantitatif kültürlerinin, fiberoptik tekniklerle alınan distal hava yolu örneklerinden daha iyi olmasa da en azından eşit duyarlılıkta olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu tekniğin birkaç potansiyel dezavantajı olduğu göz ardı edilmemelidir. Çoğu hastada 10^6CFU/ml eşik değeri kullanıldığında tanı konulamamaktadır. Eşik değer düşürüldüğünde ise bu tekniğin özgüllüğü çarpıcı biçimde düşmekte ve tedavi problem haline gelmektedir. Fiberoptik

teknikler kullanılamadığında, endotakeal aspirasyon örneğinin kantitatif kültürü, tanı için uygun bir araçtır (71).

-Endobronşiyal kateter ile distal hava yolu örneklerinin toplanması

Bu yöntemin avantajları daha az invazif, fiber optik bronkoskopiden daha düşük maliyeti olması, bronkoskopiste ihtiyaç olmaması, bronkoskopla oluşması muhtemel kontaminasyonun olmaması, işlem sırasında hastada gaz değişimindeki bozulmanın daha az olması ve küçük endotrakeal tüplü hastalara da uygulanabilir olmasıdır. Dezavantajları ise hava yolunun görülememesi ve kör teknik olması nedeniyle örnek toplama hatalarının oluşmasıdır.

3- Bronkoskopik teknikler

Fiberoptik bronkoskopi, alt solunum yollarına direkt ulaşarak parankimal doku ve bronş örneği alma imkanı sağlar. Uygulamanın kritik hastalarda bile riski düşüktür. Bronş ağacına ulaşmak için bronkoskopi, endotakeal tüp ve proksimal hava yolunun içinden geçer ve bu süreçte aspirasyon kanalı sıklıkla kontamine olur. Bu nedenle, kantitatif kültür yöntemi kullanılması özgüllüğü arttırmaktadır.

Bütün bronkoskopik tekniklerde ana problem örnek alanının seçimidir. Gelen ilk pürülan sekresyon, entübe hastaların hepsinde olan, endotrakeal tüpün etrafındaki üst solunum yolu sekresyonlarıdır. Genellikle akciğer grafisinde infiltrasyon alanının tabanı veya pürülan sekresyonlu segment, örnek bölgesi olarak seçilir. Diffüz pulmoner infiltrasyonları veya minimal değişiklikleri olan hastalarda bu nedenle örnek seçimi güçtür (42)

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında korunmuş fırça tekniği (PSB) ve BAL teknikleri değerli kabul edilmektedir. Korunmuş fırça tekniği ile çift lümenli kateter kullanılarak alt solunum yolundaki etkilenmiş bölgeden örnek alınması mümkün olmaktadır. Bronkoalveoler lavaj, akciğerdeki geniş bir sahadan sekresyon ve hücre toplanması için pratik ve güvenli bir tekniktir (72).

Bronkoskopik tekniklerle alınan örneklerin, alındıktan sonra 30 dakika içinde laboratuvara ulaşması sağlanmalıdır. Hafta sonları ve gece nöbetlerinde transport gecikecekse, örnek buzdolabında + 4 ‘de bekletilmelidir.

Bronkoskopik örnekler alınırken orofaringeal bakteri kontaminasyonunun kaçınılmaz olması nedeniyle mutlaka kantitatif kültür yapılmalıdır. Korunmuş fırça tekniği için 10^3 CFU/ml, BAL için ise 10^4CFU/ml önerilen tanısal eşik değerlerdir

Korunmuş fırça tekniğinde, fırçayla gelen sekresyonlar lam üzerine yayılarak doğrudan mikroskopik inceleme yapılabilir. Ancak bu yöntemle kantitatif kültür için kullanılacak

örnek miktarının azalması ve kontamine olması söz konusudur (73).

2.7. VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİDEN KORUNMA

VİP'ten korunma ucuz ve oldukça etkin bir yaklaşım olup, gerek yoğun bakım çalışanlarının, gerekse enfeksiyon kontrol çalışanlarının en önemli mücadelesi haline gelmiştir.

Ventilatörle ilişkili pnömoniden korunma ile ilgili günümüzde literatürde çok sayıda strateji öne sürülmüş ve tartışılmıştır. Bu stratejiler genellikle non-farmakolojik ve farmakolojik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.7.1. Non-farmakofojik Stratejiler

Farmakolojik olmayan uygulamalar genellikle aspirasyonu önlemeyi hedef almaktadır.

a. Noninvazif mekanik ventilasyon

Ventilatörle ilişkili pnömoninin gelişimi için en önemli risk faktörü endotrakeal tüp varlığı olduğundan, endotrakeal entübasyondan kaçınmalı ve akut solunum yetersizliği olan hastalarda VİP riskini azaltmak için, mümkün olduğu ölçüde noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması düşünülmelidir. Son yıllarda 5 çalışmaya katılan 171 hastayla yapılan bir meta-analizde invazif ventilasyonla karşılaştırıldığında NIMV'nin, VİP görülme oranını, mortaliteyi ve mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir (74).

b. Nazotrakeal entübasyon yerine orotrakeal entübasyonun tercih edilmesi

Nazotrakeal entübasyon uygulaması, orotrakeal entübasyona göre daha yüksek oranda nozokomiyal sinüzite neden olmaktadır (75). Sinüzit ile VİP arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamış olmasına rağmen, nazal sinüslerden enfekte sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak sinüzit VİP'e neden olabilmektedir. Bu nedenle herhangi bir tıbbi gereklilik yoksa orotrakeal entübasyon, nazotrakeal entübasyona tercih edilmelidir (76).

c. Endotrakeal tüp kaf basıncının monitorizasyonu

Alt solunum yollarından gaz kaçağına engel olmak ve kafın etrafından alt solunum yolları içerisine bakteriyel patojenlerin girişini önlemek için endotrakeal tüp balonunun basıncı yeterince yüksek olmalıdır. Rello ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada devamlı olarak 20 cmH_2O'un altında balon basıncı bulunan hastalarda pnömoni riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya ileri sürülmüştür (77). Aynı zamanda endotrakeal tüp balon basıncının, trakeal hasara neden olmaması için ise basıncın 30 cmH_2O'nun altında tutulması gerekir (78).

b.Subglottik sekresyonların aspire edilmesi

Öksürme refleksinin bozulması, 24 saatte, orofarinksin arka kısmında yaklaşık 100-150 mL sekresyonun birikimine neden olur (79). Biriken bu sekresyonlar alt hava yollarına aspire edilerek VİP'e neden olabilmektedir. Bu nedenle mikroaspirasyon ve VİP riskini azaltmak için entotrakeal tüp balonunun üzerinde biriken sekresyonların aspirasyonunu sağlayan özel entübasyon ve trakeostomi tüplerinin kullanımı faydalı olabilir.

c. Planlanmamış ekstübasyondan ve entübasyon tekrarından kaçınma

Planlanmamış ekstübasyonlar genellikle 48 saat içerisinde entübasyonun tekrarı ile sonuçlanmaktadır ve reentübasyon VİP gelişme riskini artırmaktadır (80). Bu nedenle planlanmamış ekstübasyondan kaçınmak için yeterli sedasyon sağlanmalı ve entübasyon tüpünün tespiti devamlı kontrol edilmelidir.

d. Mekanik ventilasyon süresini kısaltmak

Çok sayıda çalışma, mekanik ventilasyon süresi ile VİP gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir (81).

e. Erken trakeotomi

Entübasyonun uzaması larinks hasarı ve trakea stenozu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (82). Bu yüzden uzun süre mekanik ventilasyon uygulanacağı düşünülen hastalarda erken dönemde trakeostominin açılması önerilmektedir.

f. Ventilatör devrelerinin değişim sıklığı

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VİP'i önlemek konusunda, ventilatör devresinin değişim sıklığının etkisi oldukça fazla araştırılmış ve ventilatör devresinin değişim sıklığının VİP insidansını etkilemediği görülmüştür (76). Bu nedenle mekanik ventilatör devresinin belirli aralıklarla değiştirilmesi yerine, işlevleri bozukluğunda veya pürülan sekresyon, kan gibi gözle görülür kirlenme olduğunda değiştirilmesi önerilmektedir (79).

g. Isı ve nem değiştirici (HME) filtrelerin **veya ısıtıcı nemlendirme sistemlerinin (HH) kullanımı**

HME filtreler ile HH sistemlerinin, VİP insidansı üzerine etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ventilatörle ilişkili pnömoni insidansı açısından hem iki yöntem arasında fark olmadığını, hem de her iki yöntemin lehine insidansı azalttığını bildirir çalışmalar literatürde mevcuttur. Günümüzde VİP'ten korunmada iki nemlendirme seçeneği arasında tercih yapmak için deliler yeterince güçlü değildir (83).

h. Açık aspirasyon yöntemine karşı kapalı aspirasyon yöntemi

Bu iki aspirasyon yönteminin VİP'ten korunma üzerine etkisi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma ve son zamanlarda yayınlanan iki meta-analizde, iki yöntem arasında VİP

insidansı açısından fark bulunamamıştır (84).

i. Ağız bakımı

Ağız bakımı ile ağızdaki bakteri sayısının azaltılmasının translokasyon ve akciğerdeki kolonizasyonu azalttığı, bu nedenle de ağız bakımının VİP riskini azaltabileceği bildirilmektedir (79).

J. El hijyeni

Safdar ve arkadaşları (2), yoğun bakım ortamındaki ekzojen patojen mikroorganizmalardan kaynaklanan VİP'in ana sebebinin özellikle sağlık çalışanlarının elleri olduğunu bildirmişlerdir.

k. Aşırı mide distansiyonundan kaçınma

Mide içeriğinin aspirasyonu ile VİP arasındaki ilişkiyi gösteren ve aşırı mide distansiyonundan kaçınmanın bu komplikasyonu azaltabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (85). Günümüzde aşırı mide distansiyonundan kaçınmak için alınan önlemler arasında narkotik ve antikolinerjik ajan kullanımının azaltılması, enteral solüsyonların mideye uygulanmasından sonra mide rezidüel hecminin monitörizasyonu, gastrointestinal motilite artırıcı ajanların kullanımı, enteral beslenme solüsyonlarını daha küçük tüplerle veya ince barsağa uygulanması bulunmaktadır.

l. Yarı oturur pozisyon

Enteral nutrisyonla beslenen, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda başın 30-45°'de tutulduğu yarı oturur pozisyon, VİP'ten korunma yöntemi olarak önerilmektedir (86).

2.7.2. Farmakolojik Stratejiler

a. Stres ülser proflaksisinin gereksiz yere kullanımından kaçınmak

Stres ülser proflaksisi hastaya göre seçilmeli, H2 reseptör blokerleri ve antiasitlerin gereksiz yere rutin olarak kullanımından kaçınıımalı ve alternatif olarak sükralfat kullanımı düşünülmelidir (6).

b. Selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu (SSSD)

Potansiyel olarak patojen mikroorganizmalarla ağız ve mide kolonizasyonun önlenmesi, topikal ve sistemik olarak antimikrobiyal ilaç (Örneğin; Polimiksin E, Tobramisin, Amphoterisin-B) kullanılması esasına dayanır. Ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesinde en tartışmalı konulardan biri de SSD dir. Bu yöntemin nozokomiyal pnömoniyi önlemedeki yeri çelişkilidir. Çok sayıda çalışma yapılıp, çok sayıda da öneri getirilmiştir. Son yıllarda baskın olan görüş, seçilmiş hasta gruplarında

düşünülmesi gereken SSSD'nin mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda rutin olarak kullanılmamasıdır (87).

c.Gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınma

Kırmızı kan hücre transfüzyonu, VİP'de dahil, ciddi nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (88).

d. Klorheksidin ile oral dekontaminasyon

Klorheksidin ile oral dekontaminasyon 24 saaten daha uzun süre entübasyon uygulanan, kalp cerrahisi hastalarında VİP'ten korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (89).

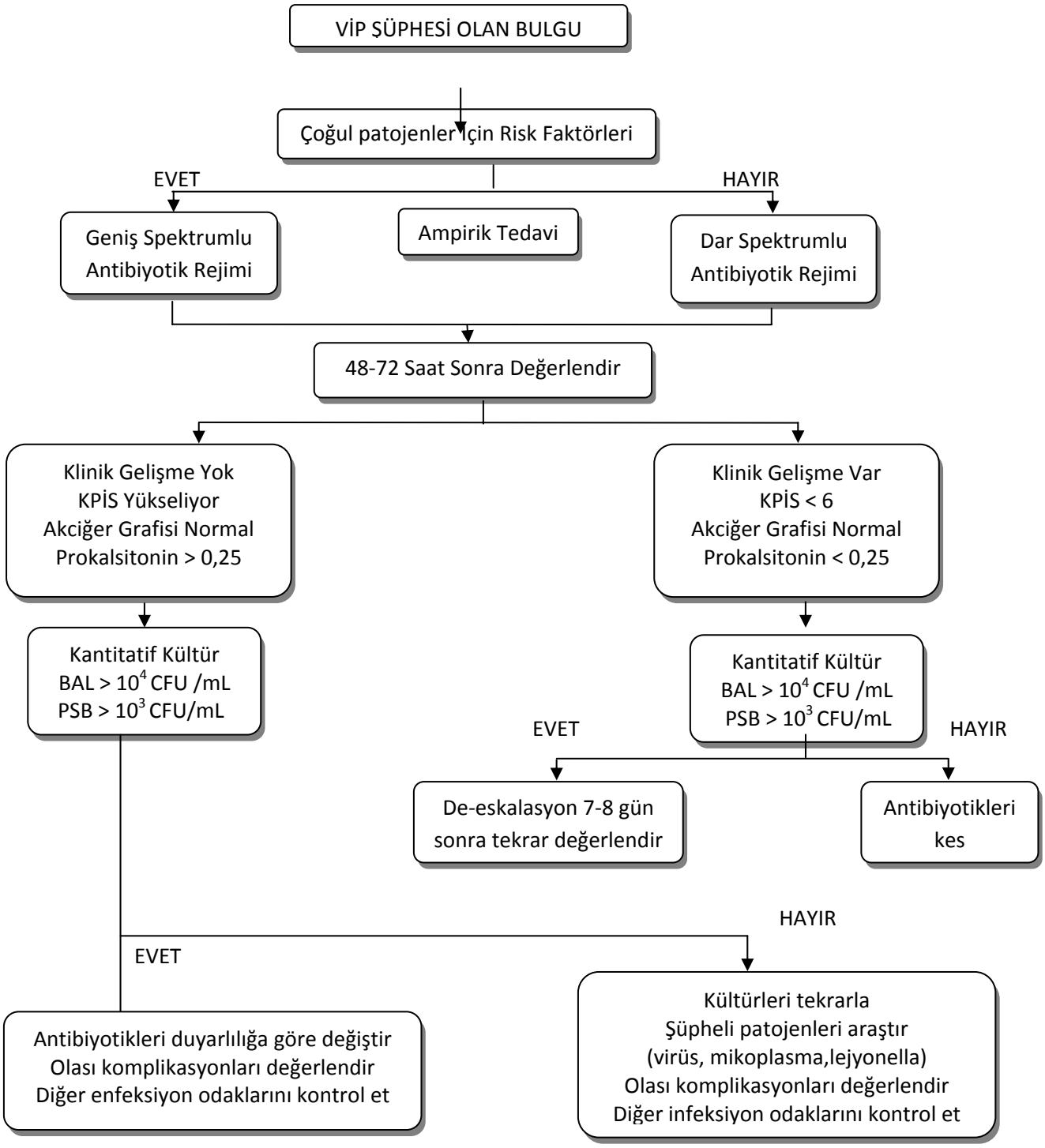
Sonuç olarak, VİP insidansını azaltmak için çok sayıda önlem tanımlanmış olmasına rağmen optimal yaklaşımın ne olması gerektiği halen açıklığa kavuşmamıştır. Ancak mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması ve kontamine olmuş sekresyonların aspirasyonunun engellenmesi için gerekli önlemlerin alınması şu anda elimizdeki en iyi yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda kişiden kişiye bulaşın önlenmesi için, gerek yoğun bakımın fiziksel özelliklerine gerekse yoğun bakım çalışanlarının sayısal ve eğitimsel yeterliliğine özellikle dikkat etmek gerekir.

2.8. VİP TEDAVİ

Ventilatörle ilişkili pnömonisi olan hastaların tedavisi güç ve karmaşıktır. Genellikle çoklu direnci olan patojenler etkendir (70). Tedavi algoritması farklı çalışmalarda farklı şekillerde bildirilmektedir (90). Ventilatörle ilişkili pnömonide tedavinin temelini antibiyotik tedavisi oluşturur. Bu tedavinin uygun şekilde ve en kısa sürede verilmesi mortaliteyi azaltmaktadır. Uygun antibiyotik tedavisinin tanımı, izole edilen organizmaya duyarlı olan en az bir antibiyotiğin yeterli dozda verilmesi olarak tanımlanmaktadır (84). Uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltırken, uygun olmayan tedavi mortalitede artışa neden olur.

Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzunda, VİP tedavisine başlamak için uygulanacak ampirik antibiyotiğin, hastanın risk faktörleri, hastanede kalış süresi, son zamanlarda hastanın kullandığı antibiyotikler gözönüne alınarak belirlenmesi önerilmektedir (Şekil 1) (27).

Şekil 1. Amerikan Toraks Derneği kılavuzuna göre VİP tedavisi (27).



Belli bir antibiyotiğin seçiminde, yerel flora, maliyet, kullanım ve ulaşılabilirlik esas alınmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinin süresine, enfeksiyonun klinik olarak iyileşmesine bakılarak karar verilir ve genellikle 14-21 gündür. Ancak bu süre, P.aeruginosa, Acinetobacter türleri veya diğer nonfermentatif mikroorganizmalar hariç 7 güne kadar kısaltılabilir.

Ventilatörle ilişkili pnömonide tekli veya çoklu antibiyotik kullanımı ile ilgili tartışmalar bulunmaktadır. Birden fazla ilacın birlikte kullanılması ile, direnç gelişiminin önlendiği, sinerji oluşturduğu, daha geniş kapsamlı bir etkinlik sağlandığı ve sonuçların daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ampirik tedavide seçilecek ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır. Aminoglikozidler solunum sekresyonlarına yeterince geçemediklerinden tek başlarına VİP tedavilerinde kullanılmamalıdır (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınan etik kurul onayı ile Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı 14 yataklı yoğun bakım ünitesinde, hasta yakınlarından yazılı onam belgesi alınarak gerçekleştirildi. Nisan 2011 - şubat 2012 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemize başvuran bütün hastalardan, herhangi bir nedenle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, 72 saatten daha uzun süre mekanik ventilasyon gereksinimi olacağı beklenen, ünitemizde veya çok kısa bir süre önce ameliyahane ya da acil seviste entübe edilen, 18 yaş üstü, 54 hasta çalışmaya dahil edildi.

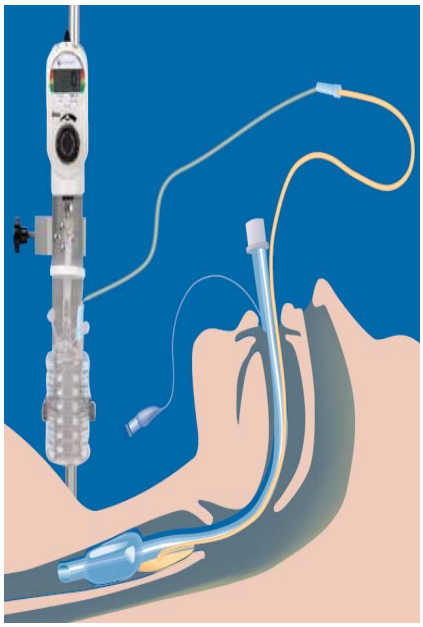
Daha önceden pnömoni tanısı almış, aspirasyon hikayesi olan, 18 yaşından küçük 80 yaşından büyük, ilk 48 saate ekstübe olan veya ölen, beyaz küresi 1000 hücre/mm3 den düşük, solid veya hematolojik malignensiye sahip ve/veya kortikosteroid dışında immünosüpresif tedavi alan, 4 saatten önce veya acil ve ameliyathane dışında entübe edilmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar Kontrol Grubu (Grup K) ve Subglottik Aspirasyon Grubu (Grup S) olarak iki gruba ayrıldı. Randomizasyon kapalı zarftan kart çekme yöntemi ile gerçekleştiridi. Kontrol Grubuna standart entübasyon tüpü, Subglottik Aspirasyon Grubuna ise Resim 1'de gösterildiği gibi ayrı bir lümen ile kafın üst kısmında biriken sekresyonların aspirasyona imkan tanıyan entübasyon tüpü (Taper Guard Evac, Mallinckrodt, tyco/Healtcare Group, Mexico) uygulandı. Randomizasyon sonucunda subglotik aspirasyon grubuna giren ancak 4 saatlik bir zaman diliminden önce konvansiyonel bir entübasyon tüpü ile ameliyathane veya acil sevis departmanında entübe edilmiş hastalarda, ağız içi aspire edilip betadinli solüsyonla yıkandıktan sonra subglottik aspirasyona imkan tanıyan entübasyon tüpü ile tekrar entübe edildi. Çalışma süresince eğer reentübasyona gereksinim duyulursa başlangıçtaki randomizasyona göre aynı tip entübasyon tüpü kullanıldı.

Subglottik aspirasyon grubunda, çalışma süresince subglottik aspirasyona imkan tanıyan tüpün aspirasyon lümeninden kapalı devre bir set kullanılarak devamlı olarak 20-25 mmHg arasında sabit basınç ile subglottik sekresyonlar aspire edildi (Resim 2-3). Aspirasyon bu amaç için üretilmiş özel bir cihaz (Intermittant Suction Unit, model 7374, OHİO medical, USA) yardımı ile gerçekleştirildi. Bu cihaz 5 bölümden oluşmaktaydı:

1. Aspirasyon modunun aralıklı-devamlı şeklinde ayarlana bildiği bölüm (Resim 4-5).
2. Aspirasyon basınç ayar modülü (Resim 6).
3. Aspirasyon cihazı ve subglottik aspirasyon tüpü arasında bağlantı sağlayan line (Resim 7).

4. Aspiratör haznesi ve cihaz arasında bulunan filtrenin takılması, çıkarılması (Resim 8-9).
5. Aspiratör haznesi (Resim 10).



Resim 1. Subglottik aspirasyon tüpü **Resim 2.**Subglottik spirasyon cihazı **Resim 3.**Subglottik spirasyon ve ETT bağlantısı

Resim 4. Cihaz kapalı. **Resim 5.** Aralıklı aspirasyon modu. **Resim 6.** Aspirasyon basınç ayarı

Resim 7. Cihaz ve ETT bağlantısı

Resim 8. Aspiratör haznesi ve cihazin takılması

Resim 9. Aspiratör haznesinin çıkarılması

Resim 10. Aspiratör haznesi

Her iki gruptaki hastaların entübasyon tüplerinin kafları, çalışma süresince 20-30 cmH_2O'luk bir basınçta sabit tutacak şekilde ayarlandı. Bunun için kaf basıncını sabit tutan dijital kaf ölçer cihazı (VBM Cuff Controller. Germany) kullanıldı (Resim 11).

Resim 11. Dijital Kaf Basınç Ölçer

Hastalar Drager Evita XL mekanik ventilasyon cihazı ile solutulurken EKG, hemodinamik ve solunumsal monitorizasyon Drager İnfinity Kappa monitörü ile sağlandı. Ventilatör ilişkili pnömoni ile mücadele etmek için her iki grup hastada aşağıda belirtilen ortak önlemler alındı:

- Mekanik ventilatörde solunum devresi olarak tek kullanımlık devreler kullanıldı. Bu devreler ancak gözle görülebilir kan ve sekresyonla kirlenmede ve mekanik fonksiyon bozukluğu olduğunda değiştirildi.
- Solunum havasını nemlendirmek için ısı ve nem değiştiricili bakteri ve viral filtreler kullanıldı. Filtreler eğer gözle görülebilir bir kirlenme veya mekanik fonksiyon bozukluğu varsa hemen, yoksa 72 saate bir değiştirildi.
- Her 4 saatte bir vücut pozisyonu değiştiridi.
- Her 4 saatte bir rutin; gözle görülebilir veya duyulabilir sekresyon varlığında; ya da hava yolu direnci arttığında her seferinde steril tek kullanımlık aspirasyon sondası ile steril eldiven kullanılarak endotrakeal aspirasyon yapıldı.
- Günde iki kere enzimatik temizleyicilerle ağız bakımı yapıldı.
- Enteral beslenme esnasında ve çalışma süresinin büyük bir kısmında hastalar 30°'lik açıda yarı oturur pozisyonda tutuldu.
- Enteral olarak beslenen hastaların gastrik rezidüel volümü her 4 saate bir kontrol edildi.

Her iki grup hastalarda selektif oral dekontaminasyon uygulanmadı. Bütün hastalara bir nazogastrik sonda yerleştirildi ve sukralfat ile stres ülser proflasisi uygulandı. Stres ülser proflaksi riski yüksek olduğu düşünülen bazı hastalara ise sukralfat ile beraber proton pompa inhibitörü de verildi. Entübe olan bütün hastalar fentanil-midazolam karışımı ile sedatize edildi.

Endotrakeal tüplerin çapları entübe eden hekimin deneyimlerine göre seçildi. Entübasyondan sonra endpotrakeal tüpün yerleşimi ve enteral nutrisyon uygulamadan önce nazogastrik tüpün pozisyonu göğüs radyografisi ile doğrulandı. Subglottik aspirasyona izin veren tüpün aspirasyonu için kullanılan devrede her hangi bir tıkanıklık olduğunda 10 mL steril distile su ile yıkanarak açılmaya çalışıldı veya başarılamazsa devrenin değiştirilmesi planlandı.

Çalısmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, kişisel bilgileri, YBÜ'ne yatış nedeni, yandaş hastalıkları, APACHE II ve Glasgow koma (GKS) skorları, ve kullanılan tedaviler kaydedildi. Bütün hastalar VİP belirti ve bulguları yönünden günlük

olarak takip edildi ve hasta bilgileri, VİP için risk faktörleri günlük olarak işlendi. Hastanın outcome verileri olarak mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda yatış süresi, hastanede yatış süresi, yoğun bakım mortalitesi belirlendi.

Alt solunum yolları mikrobiyolojik örneklemesi bronkoalveolar lavaj (BAL) ile haftada iki kere ve VİP'ten şüphelenildiğinde alındı. Bronkoalveolar lavaj; mekanik ventilasyon uygulanırken, PEEP verilmeksizin, %100 oksijen konsantrasyonunda, fentanil-midazolam sedasyonu altında gereğinde rokuronyum ile kas gevşemesi sağlanarak uygulandı. BAL, fiberoptik bronkoskopla (Storz Endoskope, Germany) bir özel ara parça ile endotrakeal tüp içerisinden trakeaya girilerek, akciğer içerisinde şüpheli lobun ağzından veya rutin kültür alma esnasında her iki akciğerden steril 40-60 mL salin solüsyonu ile lavaj uygulanıp özel bir steril kültür kabında 20 mL'lik porsiyonlar halinde örnek biriktirilerek gerçekleştirildi. Alınan kültür örnekleri bekletilmeden kantitatif kültür için laboratuvara gönderildi. Bütün BAL örneklerinin elde edilmesi, bronkoskopide tecrübeli aynı iki kişi tarafından yapıldı.

BAL ile alınan alt solunum yollarına ait örneklemenin kültür işlemleri, kantitatif analizi ve kültürde üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuarında yapıldı. Alınan alt solunum yolu aspirasyon örneği kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve gereği halinde anaerob besiyerlerine ekildi. Besi yerinde 24 saatlik bir inkübasyon döneminden sonra otomotize yöntemle vitec cihazında tip tayini ve antibiogram yapıldı. Koloni sayısının tespitinde ise 1 mL BAL sıvısındaki koloni 1000 kabul edildiğinden 1 koloni görüldüğünde 10^3 cfu/mL mikroorganizma ürediği kabul edildi.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda 48 saat sonra aşağıdaki kriterlerler görüldüğünde VİP'ten şüphelenildi (Jhonson VİP tanı kriterleri).

Buna göre herhangi bir hasta için asağıdakilerden en az biri:

- Başka bir nedene bağlanamayan ateş (> 38°C)
- Lökopeni (<4000/mm3) veya lökositoz (≥12000/mm3)
- ≥70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne
- Fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması
- Gaz değişiminde kötüleşme, oksijen desatürasyonu, oksijen ihtiyacında artma veya ventilasyon ihtiyacında artma

- Yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya respiratuar sekresyonlarda artma veya aspirasyon ihtiyacında artma ile birlikte radyolojik bulgular:
- Arka arkaya çekilmiş iki veya daha fazla akciğer grafisinde asağıdakilerden en az birinin bulunması;
    - Yeni veya progresif ve kalıcı ıinfiltrasyon
    - Konsolidasyon
    - Kavitasyon

Ventilasyon ilişkili pnömonin tanısı ise 10^4 cfu (colony forming unit)/mL veya daha fazla koloni ihtiva eden pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü veya antibiyotik kullanımına iyi bir klinik yanıt elde edilmesi doğrulandı. Mekanik ventilasyonun başlamasından sonraki 5 gün içerisinde gelişen VİP *erken başlangıçlı VİP*, 5.günden sonra görülen VİP ise *geç başlangıçlı VİP* olarak adlandırıldı.

Hastalar MV bağlandıktan 48 saat sonra VİP tanısı aldığında, ekstübe olduğunda veya trakeostomi açıldığında çalışma sonlandırıldı. VİP tanısı kesinleşen hastalar enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek alınan trakeal kültür sonuçlarına göre uygun tedavisi başlatıldı.

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada, kaydedilen veriler için SPSS 16.0 (SPSS IL 16.0 Chicago, USA) paket programı kullanıldı. İki grubun yatış sırasındaki demografik ve klinik özellikleri incelendi. Veriler ortalama ± SD veya sayı (%) olarak belirtildi.

Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk görülmediğinden demografik verilerin ve devamlı değişkenlerin (yaş, cinsiyet, kilo, boy, GKS, APACHE II skoru, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane kalış süresi, mortalite) analizinde Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin (travma, cerrahi, antibiyotik, immünosupresif kullanımı, VİP, organ yetmezliği, komorbiteler, acil entübasyon, reentübasyon, nazogastrik tüp uygulaması) analizinde Pearson χ^2 testi kullanıldı. Her iki gruptaki ventilatör ilişkili pnömoninin başlangıcını karşılaştıran Survival analizi Kaplan-Meier long-rank testi kullanılarak hesaplandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 54 hasta katıldı. Konvansiyonel entübasyon tüpü kullandığımız kontrol grubuna dahil ettiğimiz 22'i erkek 7'si kadın toplam 29 hastadan 1 erkek hasta ilk 48 saat içerisinde ekstübe edildiğinden bu grupta 28 hasta analiz edildi. Subglottik sekresyonları aspire etmemize imkan tanıyan tüpü kullandığımız subglottik aspirasyon grubunda ise toplam 25 hasta çalışmaya alındı. Ancak çalışmaya dahil ettiğimiz 16'sı erkek 9'u kadın toplam 25 hastadan 1 erkek hasta çalışmanın ikinci günü septik şoka bağlı olarak öldüğünden, 1 kadın hasta ilk 48 saat içerisinde ekstübe edildiğinden bu gruptan da toplam 23 hasta analiz edildi.

Çalışmaya katılan gruplar arasında demografik özellikler (cinsiyet, yaş, kilo, boy), kullanılan tüpün numarası ve hastalık şiddeti (APACHE II ve GKS) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Grupların demografik verileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Grupların Demografik Verileri (Ortlama ± SD).

	GRUP K (n=28)	**GRUP S (n=23)**	**P *değeri***
Cinsiyet **Erkek (*%*)** **Kadın (*%*)**	 21 (%75) 7 (%25)	 15 (%65) 8 (%35)	 - -
Yaş (*yıl*)	49,00 ± 24,36	62,04 ± 18,20	0,061
Kilo (*kg*)	78,64±10,133	82,35±16,400	0,524
Boy (*cm*)	173,32 ± 10,26	168,91 ± 11,77	0,168
Endotrakeal Tüp No (*iç çap, mm*)	8,64 ± 0,64	8,63 ± 0,46	0,496
Glaskow Koma Skoru	7,50 ± 3,26	7,43 ± 2,83	0,853
APAÇHE II Skoru	16,75 ± 4,99	18,52 ± 4,97	0,196

VİP oluşumuna etkisi olduğu bildirilen birçok risk faktörü söz konusudur. Çalışmamızda hastalar travma öyküsü, cerrahi geçirmiş olma, immün süpressif kullanımı, organ yetmezliği, 60 yaş üstü olma, acil entübasyon, reentübasyon ve nasogastrik tüp takılmasını içeren risk faktörleri açısından taranmıştır. Çalışmaya alınan hastalara ait VİP oluşmasında etkili risk faktörlerinin gruplara göre sayısal dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. Grupların VİP oluşmasında etkili risk faktörlerinin dağılımı.

	GRUP K (n=28)	**GRUP S (n=23)**	**P *değeri***
Multitravma *(n)*	8 (%28,6)	5 (%21,7)	0,577
Geçirilmiş cerrahi *(n)*	14 (%50,0)	2 (%8,7)	0,002*
İmmünosüpressif kullanımı *(n)*	0 (%0)	1 (%4,3)	0,456
Organ Yetmezliği *(n)*	2 (7,1%)	0 (%0)	0,191
60 yaş üstü hasta sayısı *(n)*	9 (%32,1)	15 (%65,2)	0,019*
Acil entübasyon *(n)*	14 (%50,0)	7 (%30,4)	0,158
Reentübasyon *(n)*	0 (%0)	3 (%13)	0,104
Nazogastrik tüp uygulaması *(n)*	24 (%85,7)	21 (%91,3)	0,538
Komorbidite *(n)*	12 (%42,9)	13 (%56,5)	0,331
Antibiyotik kullanımı *(n)*	18 (%64,3)	9 (%39,1)	0,148

** p<0,05 anlamlı fark.*

Her iki grup bu saydığımız risk faktörleri yönünden karşılaştırıldığında; Grup S' e mensup hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla cerrrahi uygulanmış olduğu ve 60 yaş üzeri hasta sayısının bu grupta daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Diğer risk faktörleri açısından her iki grup arasında istatistiksel önemli farka rastlanmamıştır.

Çalışmamıza katılan her iki grupta, hastaların yoğun bakıma yatışına neden olan hastalıkları Tablo 5'de gösterilmiştir. Yoğun bakıma yatışa yol açan nedenler homojen olmamakla birlikte en sık neden her iki grupta da travmalar idi.

Tablo 5. Her iki gruptaki hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri.

	GRUP K *n (%)*	**GRUP S** *n (%)*
Postoperatif solunum yetmezliği	2 (%7,14)	-
Sepsis	3 (%10,7)	3 (%13)
Kronik solunum yetersizliği	7 (%25)	5 (%21,7)
Serebrovasküler olay	1 (%3,6)	-
Pulmoner emboli	1 (%3,6)	3 (%13)
Multitravma	7 (%25)	3 (%13)
Hellp sendromu	1 (%3,6)	-
Kafa travması	1 (%3,6)	2 (%8,7)
Zehirlenme	2 (%7,14)	1 (%4,3)
Maksillofasial travma	1 (%3,6)	-
Status epileptikus	1 (%3,6)	-
Kardiopulmoner resusitasyon sonrası	1 (%3,6)	3 (%13)
Nekrotizan fasiitis	-	1 (%4,3)
Miksödem koması	-	1 (%4,3)
Hemorajik şok	-	1 (%4,3)
TOPLAM ***(n)***	28 (%100)	23 (%100)

Yoğun bakıma kabul edilen tüm hastalarımıza antioksidan olarak günde 1200 mg N-asetil sistein ve venöz tromboemboli proflaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24 tanesi (%47,1) çalışma öncesinde antibiyotik kullanmıyorken geri kalan 27 (%52,9) tanesi, aşağıda gruplara göre gösterilen antibiyotikleri kullanıyorlardı. Gruplar arasında antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6)(p>0.05).

Tablo 6. Gruplara göre çalışmaya alınan hastaların kullandıkları antibiyotikler.

	GRUP K (n=28)	**GRUP S (n=23)**
Seftriakson disodyum	3 (%10,7)	3 (%13)
Sefazolin sodyum	3 (%10,7)	1 (%4,35)
Meropenem trihidrat	3 (%10,7)	2 (%8,7)
İmipenem	4 (%14,3)	2 (%8,7)
Ornidazole	1 (%3,6)	0 (%0)
Sefoperazon + sulbaktam	2 (%7,14)	0 (%0)
Vankomisin HCI	2 (%7,14)	0 (%0)
Moksifloksasin HCI	0 (%0)	1 (%4,35)
TOPLAM	18 (%64,3)	9 (%39,1)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Çalışmaya aldığımız 51 hastanın 15'inde (toplam insidans %29.4) VİP gelişti. Konvansiyonel entübasyon tüpü uyguladığımız 28 kontrol grubu hastasının 10'nunda (%35,7) VİP görülürken (RR (2,04), Convidental Interval 0,83-4,99), subglottik aspirasyona izin veren entübasyon tüpü kullandığımız subglottik aspirasyon grubunda 23 hastanın 5'inde (%21,7) VİP tespit (RR (0,21), Convidental Interval 0,03-1,52) edildi. Her iki grup VİP gelişimi açısından karşılaştırıldığında Subglottik aspirasyon grubunda VİP daha az görülmesine karşın VİP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (P=0,276).

İlk 5 gün içerisinde gelişen VİP erken, 5 günden sonra gelişen VİP ise geç VİP olarak kabul edildi. Erken ve geç VİP gelişimi yönünden gruplar arası yapılan subgrup analizinde; Grup K'da 7 hastada erken (%25) 3 hastada geç (%10,7) tip VİP gözlenirken, Grup S'de 1 (%4,3) hastada erken 4 (%17,4) hastada ise geç tip VİP tespit edildi. Erken VİP gelişimi yönünden karşılaştırıldığında Grup S'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük VİP gözlenirken (P<0.05), geç dönemde gözlenen VİP gelişimi açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (P>0.05). Her iki grupta gözlenen erken ve geç VİP oranları ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Her iki grubun erken ile geç VİP oranları ve istatistiksel karşılaştırması.

		Grup K (n=28)	**Grup S (n=23)**	**P *değeri***
VİP	**ERKEN VİP**	7 (%25)	1 (%4,3)	0,046*
	GEÇ VİP	3 (%10,7)	4 (%17,4)	0,495
	TOPLAM	10 (%35,7)	5 (%21,7)	0,276

** p<0,05 anlamlı fark. Veriler n (%) olarak verilmiştir.*

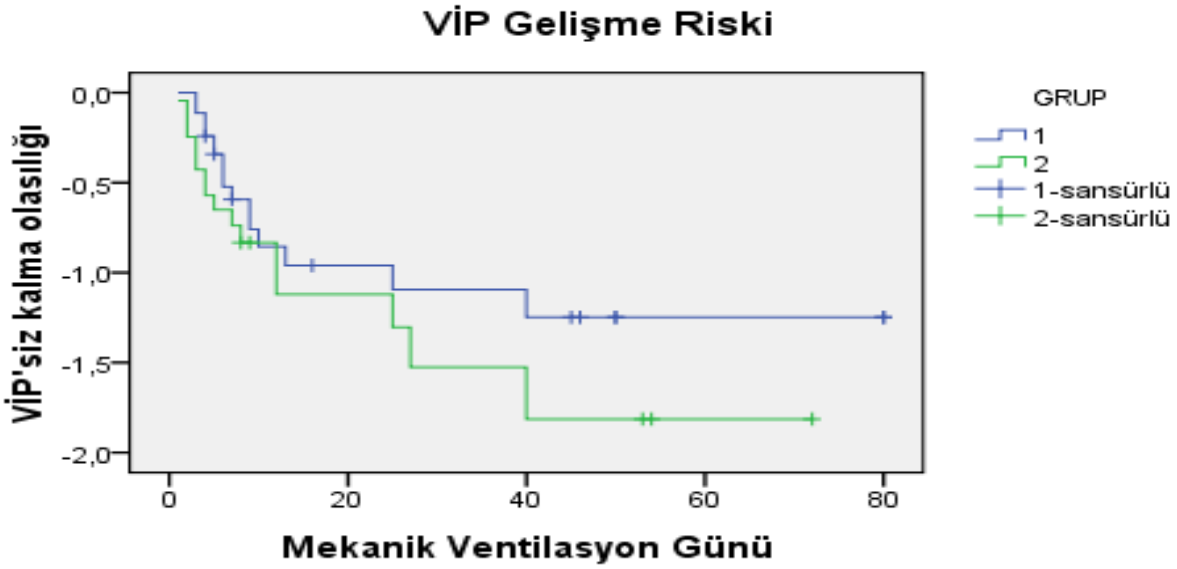
Çalışmamızda VİP gelişme hızını ve mekanik ventilasyon kullanım oranını aşağıdaki formüller ile hesapladık:

VİP gelişme hızı = VİP sayısı / ventilatör günü x 1000
Ventilatör kullanım oranı = Ventilatör günü / hasta günü

Bu formüllere göre çalışmamızda Grup K'da VİP gelişme hızı 17.48 iken Grup S'de 11.62 idi. Ventilatör kullanım oranı ise Grup K'da 0.74, Grup S'de 0.85 olarak hesaplandı.

Her iki gruptaki ventilatör ilişkili pnömoninin başlangıcını karşılaştıran Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir. Survival analiz ve long-rank testi her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ortaya koyamamıştır (P>0.05).

Şekil 2. Her iki grupta VİP'siz kalan hastaların oranı. Şeklin altındaki sayılar VİP'siz kalan entübe hastaları göstermektedir.



Grup S:	**28**	**13**	**11**	**10**	**10**
Grup K:	**23**	**16**	**11**	**9**	**9**

Her iki grup hastada temel prognostik göstergelere baktığımızda; gruplar arasında yoğun bakım mortalitesi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0.05). Her iki grubun mortalite, yoğun bakım ve hastanede yatış süre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Her iki grubun mortalite, yoğun bakım ve hastanede yatış süre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması (Ort ± SD).

	Grup K n=28	**Grup S n=23**	**P *değeri***
Yoğun bakım Mortalitesi (n)	8 (%36,4)	14 (%63,6)	0,06
YBÜ yatış günü	27,71 ± 28,79	22,83 ± 19,49	0,865
Hastanede yatış günü	39,43 ± 32,43	31,39 ± 22,44	0,583

Gruplar arasında günde bir kez ölçülen lökosit (BK) değerleri 12 gün süreyle Tablo 9'da gösterilmiş olup, gruplar arasında 12 gün boyunca kaydedilen BK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 9. Grupların lökosit (K/mm^3) değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

	N	**GRUP K** ***(K/mm³)***	**N**	**GRUP S** ***(K/mm³)***	**P *değeri***
1.gün	28	15,123 ± 8,288	23	12,930 ± 5,172	0,182
2. gün	28	15.056 ± 7,631	23	12,140 ± 5,000	0,174
3. gün	28	14,687 ± 7,736	23	12,628 ± 4,816	0,503
4. gün	28	13,827 ± 7,744	20	12,662 ± 3,927	0,559
5. gün	22	13,758 ± 7,687	18	14,311 ± 6,652	0,333
6. gün	15	12,733 ± 9,621	13	11,136 ± 4,953	0,717
7. gün	13	15,868 ±10,493	8	13,533 ± 3,548	0,768
8. gün	8	13,516 ± 6,900	8	14,020 ± 4,682	0,715
9. gün	6	10,275 ± 1,596	5	13,350 ± 4,366	0,386
10. gün	4	16,450 ± 3,181	4	12,743 ± 3,926	0,248
11. gün	2	19, 900 ±	3	9,450 ±	0,317
12. gün	1	13, 700	1	10,900	0,317

Her iki gruptaki tüm hastalardan günde bir kez ölçülen prokalsitonin (PROK) değerleri 12 gün süreyle tablo 10'da gösterilmiş olup, gruplar arasında sadece 3.gün PROK değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 10. Grupların prokalsitonin (ng/mL) değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

	N	**GRUP K** ***(ng/mL)***	**N**	**GRUP S** ***(ng/mL)***	**P *değeri***
1. gün	28	18,02 ± 90,83	23	9,43 ± 22,08	0,064
2. gün	28	15,43 ± 89,15	23	11,70 ± 25,56	0,082
3. gün	28	21,03 ± 51,25	23	4,37 ± 10,79	0,008*
4. gün	28	10,32 ± 33,25	20	5,88 ± 10,69	0,065
5. gün	22	9,17 ± 27,66	18	4,89 ± 11,054	0,071
6. gün	15	7,09 ± 16,31	13	1,93 ± 3,74	0,177
7. gün	13	2,89 ± 5,40	8	1,46 ± 2,13	0,624
8. gün	8	2,10 ± 2,99	8	1,19 ± 1,52	0,580
9. gün	6	2,36 ± 2,10	5	0,22 ± 0,20	0,139
10. gün	4	2,10 ± 0,71	4	0,14 ± 0,13	0,083
11. gün	2	5,6000±	3	0,0500±	0,317
12. gün	1	6,70	1	0,05	0,317

** p<0,05 anlamlı fark.*

Gruplar arasında günde bir kez bakılan C-reaktif protein (CRP) değerleri 12 gün süreyle tablo 11' de gösterilmiş olup, gruplar arasında CRP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 11. Grupların CRP (mg/L) değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

	N	**GRUP K** ***(mg/mL)***	**N**	**GRUP S** ***(mg/mL)***	**P *değeri***
1. gün	28	62,56 ± 27,71	23	56,53 ± 29,84	0,564
2. gün	28	76,61 ± 25,17	23	65,95 ± 31,78	0,205
3. gün	28	83,63 ± 24,75	23	75,09 ± 36,59	0,111
4. gün	28	73,09 ± 21,90	20	69,87 ± 36,58	0,870
5. gün	22	66,35 ± 31,28	18	67,41 ± 30,09	0,854
6. gün	15	67,49 ± 22,96	13	53,92 ± 31,93	0,277
7. gün	13	3,28 ± 5,55	8	1,79 ± 2,04	0,486
8. gün	8	65,31 ± 21,26	8	60,94 ± 19,80	0,784
9. gün	6	64,87 ± 14,94	5	55,52 ± 26,06	0,564
10. gün	4	85,35 ± 22,98	4	62,77 ± 45,56	0,564
11. gün	2	94,10 ±	3	87,60 ±	0,317
12. gün	1	95,40	1	60,20	0,317

Çalışmaya dahil edilen hastaların günlük sekresyon takipleri yapılarak VİP tanısında yardımcı olacak pürülan sekresyon tespit edildiğnde var, tespit edilmediğinde yok şeklinde tanımlanmış ve iki grup arsında pürülan sekresyon gelişimi açısından sadece 3.günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 12) ($p<0.05$).

Tablo 12. Gruplar arasında günlere göre pürülan sekresyon gelişiminin karşılaştırılması (Ort±SD).

	N	**GRUP K**	**N**	**GRUP S**	**P *değeri***
1. gün	28	0,14 ± 0,36	23	0,09 ± 0,29	0,542
2. gün	28	0,25 ± 0,44	23	0,14 ± 0,35	0,324
3. gün	28	0,32 ± 0,48	23	0,05 ± 0,23	0,029*
4. gün	28	0,33 ± 0,48	20	0,21 ± 0,43	0,452
5. gün	22	0,27 ± 0,46	18	0,09 ± 0,30	0,271
6. gün	15	0,31 ± 0,48	13	0,13 ± 0,35	0,352
7. gün	13	0,13 ± 0,35	8	0,14 ± 0,38	0,922
8. gün	8	0,33 ± 0,52	8	0,00 ± 0,00	0,221
9. gün	6	0,25 ± 0,50	5	0,00 ± 0,00	0,386
10. gün	4	0,50 ± 0,71	4	0,67 ± 0,58	0,739
11. gün	2	0,50 ± 0,71	3	0,00 ± 0.00	0,480
12. gün	1	0,00±	1	0,00±	1,000

** p<0,05 anlamlı fark.*

Çalışmaya katılan hastaların çalışmanın sonlandırmasına yol açan nedenlerine baktığımızda; 15 hastada (%29,4) VİP tanısı konulmasına, 21 (%41,2) hastada iyileşip ekstübasyon uygulanmasına, 10 (%19,6) hastada trakeostomi açılmasına ve 5 (%9,8) hastanın da ölmesine bağlı olarak çalışma sonlandırıldı. Hastaların günlere göre çalışma sonlandırılma nedenleri sayısal olarak Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Her iki gruptaki hastaların günlere göre çalışma sonlandırılma nedenleri.

GÜN	GRUP K (n=28)				GRUP S (n=23)			
	VİP	Ekstüb	Eksitus	Trakeos	VİP	Ekstüb	Eksitus	Trakeos
1.	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	3	1	-	-	-	2	4	-
4.	3	5	-	2	1	3	-	1
5.	-	3	-	-	-	1	-	2
6.	1	2	-	-	1	-	-	1
7.	-	1	-	-	2	1	-	-
8.	1	-	-	1	-	1	-	-
9.	1	1	-	1	1	-	-	-
10.	1	-	-	-	-	-	-	1
11.	-	-	-	-	-	-	-	-
12.	-	-	-	-	-	-	-	1
13.	-	-	1	-	-	-	-	-
Toplam	**10**	**13**	**1**	**4**	**5**	**8**	**4**	**6**

Grup K, kontrol grubu; Grup S, subglottik aspirasyon grubu; VİP, ventilasyon ilişkili pnömoni; Ekstüb, ekstibasyon; Trakeos, trakeostomi.

Her iki grupta VİP tanısı alan hastalardan alınan, BAL kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve duyarlı oldukları antibiyotikler Tablo 14 ve Tablo 15'de ayrı ayrı verilmiştir. Bu tablolarda erken ve geç tip VİP'e göre de ayrım yapılmıştır. Her iki grupta da en fazla gram negatif bakteriler ürerken, her iki grupta üreyen tek gram pozitif bakterileri Staphylococcus aureus idi. Gerek kontrol grubu gerekse subglottik aspirasyon grubunda en sık rastlanan bakteri ise Acinetobacter baumannii idi. Acinetobacter türleri çoğunlukla colistin, tigecycline duyarlı olup, genellikle çoğul antibiyotik direncine sahipti. Staphylococcus türlerinde ise çoğunlukla metisilin direnci söz konusuydu.

Subglottik aspirasyon grubunda VİP gelişen iki hastanın BAL kültürlerinde çoğul bakteri üremesi mevcuttu. Bu çoğul üreme erken ve geç tip VİP gelişen vakalarda birer tane idi.

Tablo 13. Kontrol grubu hastalarının BAL kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları.

KONTROL GRUBU (Grup K)			
	Vaka	**BAL'da üreyen mikroorganizmalar**	**Antibiyotik duyarlılıkları**
Erken VİP	1-H.G.	Staphylococcus aureus	Eritromisin, Kinolon, Teikoplanin, Vankomisin, Linezolid
	2-M.K.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline
	3-A.B.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline, Amikasin, Gentamisin
	4-H.Ü.	Klebsiella pneumoniae	Sefaperozon/Sulbactam, Siprofloksasin, Gentamisin, Karmapenemler,
	5-H.M.Ö.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline
	6-M.K.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline
	7-Ö.T.	Klebsiella pneumoniae	Amikasin, Sefalosporinler, Karmapenemler, Piperasilin/Tazobaktam, Gentamisin
Geç VİP	8-A.T.	Enterobacteriasea	Amikasin, Azteronam, Sefalosporinler, Kinolon, Karmapenemler, Netilmisin,Piperasilin/Tazobaktam, Gentamisin, Tobramisin
	9-M.K.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline
	10- İ.O.	Staphylococcus aureus	Kinolon, Teikoplanin, Vankomisin, Linezolid, Rifampin, Klindamisin

Tablo 14. Subglottik aspirasyon grubu hastalarının BAL kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları.

SUBGLOTTİK ASPİRASYON GRUBU (Grup S)			
	Vaka	**BAL'da üreyen mikroorganizmalar**	**Antibiyotik duyarlılıkları**
Erken VİP	1-A.A.	Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae	Amikasin, Siprofloksasin, Colistin, Gentamisin, Karmapenemler, Piperasilin/Tazobaktam Amikasin, Kinolon, Meropenem,
Geç VİP	2-O.U.	Pseudomonas aeruginosa	Amikasin, Azteronam, Colistin, Sefalosporinler, Meropenem, Netilmisin ,Piperasilin/Tazobaktam, Gentamisin, Siprofloksasin
	3-M.K.Ö.	Acinetobacter baumannii Staphylococcus aureus	Amikasin, Colistin, Siprofloksasin, Gentamisin Meropenem, Tigecycline, Piperasilin/Tazobaktam Linezolid, Sefepim, Vankomisin, Teicoplanin, Rifampisin, Oxasilin, Levofloksasin
	4- İ.O.	Staphylococcus aureus	Kinolon, Teikoplanin, Vankomisin, Linezolid, Rifampin, Klindamisin
	5-Ü.G.	Acinetobacter baumannii	Colistin, Tigecycline

Yaklaşık 30 cmH_2O'luk sabit bir basınçda devamlı aspirasyon uyguladığımız Subglottik aspirasyon grubu hastalarında ekstübasyondan sonra solunum yollarında herhangi bir klinik patolojiye rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, hastane kökenli enfeksiyonlar içinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan, 48 saatten uzun süreli entübe edilmiş hastalarda gelişen akciğer parankim dokusu enfeksiyonlarındandır. Günümüzde VİP'in önlenmesi dünyadaki birçok önemli sağlık organizasyonu tarafından yoğun bakımların en önemli performans ve kalite ölçütlerinden biri olarak kabul edilmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömonin gelişiminde en önemli risk faktörlerden biri orofaringeal ve gastrik kolonizasyondur. Orofaringeal bölgede kolonize olan potansiyel patojenler sekresyonla entübasyon tüpü kaf duvarının kıvrımları içerisindeki kanallardan geçerek alt solunum yollarına ulaşır ve VİP'e neden olabilir. Endotrakeal entübasyon tüpü kafının üzerinde biriken sekresyonların aspire edilmesi ise VİP gelişimini önleyebilir. Endotrakeal entübasyon tüp kafı üzerindeki subglottik bölgede biriken bu sekresyonları aspire etmeye imkan tanıyan entübasyon tüpleri kullanımı ile ilgili 1992 yılından beri çalışmalar devam etmiş ve bazı rehberlerde (92) kullanılması önerilmiş olmasına rağmen maalesef bir uzlaşıya varılamamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda devamlı subglottik sekresyonların aspirasyonunun etkilerini prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık.

Konvansiyonel entübasyon tüpleri ile subglottik sekresyonları aspire etmemize imkan tanıyan entübasyon tüpünün VİP üzerine etkisini inceleyen çalışmamızda; kontrol grubundaki 28 hastanın 10'unda (%35,7), subglottik aspirasyon grubundaki 23 hastanın ise 5'inde (%21,7) VİP tespit ettik. Subglottik aspirasyon grubunda VİP gelişimi kontrol grubu hastalarına göre çok daha az olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteremedik. Kontrol grubunda VİP gelişme hızı 17.48 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000* iken subglottik aspirasyon grubunda 11.62 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000* olarak hesapladık. Bu bağlamda 1992 yılından beri yapılan randomize kontrollü çalışmaları incelediğimizde:

Vallés ve arkadaşlarının 190 hastayı prospektif olarak analiz ettikleri çalışmalarında 153 hasta çalışmaya alınma kriterlerini sağlamış ve 77 hasta kontrol, 76 hasta ise subglottik aspirasyon grubunda yer almıştır (5). Bu çalışmada kaf basıncı bir manometre yardımı ile 4 saat ara ile monitörize edilmiş ve devamlı aspirasyon uygulanmıştır. Araştırmacılar VİP insidansını kontrol grubunda %32,5 (39,6 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*), subglottik grubunda %18,4 (19,9 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*) olarak tespit etmişler ve aralarında ististiksel fark olduğunu rapor etmişlerdir. Subglottik aspirasyon ile VİP

oranındaki bu azalmayı Gram negatif bakterilerden ziyade Gram pozitif bakteriler tarafından oluşturulan VİP epizotlarındaki azalmaya bağlamışlardır.

Kollef ve arkadaşları kardiyak cerrahi geçiren hastalarda devamlı subglottik aspirasyonun etkilerini randomize kontrollü bir klinik çalışmayla değerlendirmişlerdir (6). Bu çalışmada 349 hasta mekanik ventilasyona gereksinim duymuş ve 343 hasta analiz edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel önemli fark olmaksızın VİP insidansı kontrol grubunda %8,2 (43,2 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*) subglottik aspirasyon grubunda ise %5 (34,5 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*) oranında gözlenmiştir.

Smulders ve arkadaşları ise, 12 yataklı bir YBÜ'de, 72 saaten uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan 105 hastanın analiz edildiği çalışmalarında, standart entübasyon tüpü ile aralıklı aspirasyon uyguladıkları subglottik aspirasyon tüpünü karşılaştırmışlardır (7). Subglottik aspirasyon uyguladıkları 49 hastada VİP insidansı %4,1 (6,4 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*) iken 56 kontrol hastasında bu oran %17,9 (21,3 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000*) olarak belirlenmiştir (P<0.05). Bu çalışmada VİP için risk azalması Mahul ve arkadaşlarının (4) total 145 hastada yaptığı çalışmadakine benzer şekilde (0,35, %95 confidence interval 0.125 - 1.01'e) 0,46 (%95 confidence interval 0,23 - 0,93) olarak rapor edilmiştir.

Son yıllarda aralıklı subglottik aspirasyonun VİP üzerine etkileri çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma ile incelenmiştir (93). Aralıklı subglottik aspirasyon uygulanan 169 hastanın 25'inde (%14,8), kontrol grubundaki 164 hastanın ise 42'inde (%25,6) VİP tespit edilmiştir (P=0.02). Yine son yıllarda majör kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yapılan geniş kontrollü randomize bir çalışmada; devamlı subglottik aspirasyonun VİP insidansını azaltmadığı (%3,6 e karşı kontrol grubunda %5,3, P=0.2) bildirilmiştir (10). Bu çalışmada subglottik aspirasyon grubunda VİP hızı 17,9 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000* iken kontrol grubunda 27,6 *VİP sayısı / ventilatör günü x 1000* olarak hesaplanmıştır.

Subglottik aspirasyonu VİP üzerine etkisini inceleyen biri 2005, diğeri 2011 yılında basılmış iki adet meta-analiz vardır (3, 94) Dezfulian ve arkadaşlarının total 896 hasta ve 5 çalışmayı temel aldıkları meta analizi; subglottik aspirasyonun VİP insidansını yarı yarıya azalttığını (Risk azalması 0.51, %95confidence interval 0.37 - 0.71) göstermiştir (3). Son yıllarda Muscedere ve arkadaşlarının 13 randomize klinik çalışma ve total 2242 hastanın incelendiği meta analizde ise; subglottik aspirasyonun VİP insidansında 0,55'lik (0.46, 0.66) ve VİP hızında ise 0.54'lük (0.40, 0.73) bir risk azalması ile VİP'in oluşumunu efektif olarak önlediği bildirilmiştir (94).

Aslında subglottik aspirasyonun VİP insidansını azaltığını istatistiksel olarak gösterememiş çalışmalarda dahil incelendiğinde, subglottik aspirasyon uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre VİP insidansının daha az olduğu görülmektedir. Çalışmamızda VİP insidansındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması muhtemelen hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyordu.

Yukarda belirtilen çalışmalara bakıldığında her iki grubumuzda kardiyak cerrahi geçiren hastalarda haricinde VİP oranlarımız bir miktar yüksek gibi görünmesine rağmen 1000 ventilatör gününe tekabül eden VİP sayımız çoğu çalışmanın sonuçlarına benzer veya daha düşüktü. Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda VİP için risk faktörlerinin çok daha az, özellikle de mekanik ventilasyon süresinin çok daha kısa olması VİP insidansının her iki grupta daha düşük olmasına yol açmıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni mekanik ventilasyon gününe bağlı olarak ikiye ayrılabilir. Mekanik ventilasyon uygulamasının ilk 5 gününde ortaya çıkan VİP *erken VİP* olarak adlandırılırken, ilk 5 günden sonra ortaya çıkan VİP *geç VİP* olarak adlandırılmaktadır. Subglottik sekresyon drenajının esas olarak erken başlangıçlı VİP'i azalttığı görüşü öne sürülmektedir (95) Ancak bu görüşün doğru olup olmadığı ve neden subglottik sekresyon drenajının geç başlangıçlı VİP'i azaltmadığı açık değildir. Ventilatör ilişkili pnömoninin görülme zamanı üzerine subglottik sekresyon drenajının etkilerini inceleyen 3 çalışma subglottik sekresyon drenajının VİP gelişimini geciktirdiği görüşünü öne sürmüştür (4-6). Biz çalışmamızda kontrol grubunda erkenVİP'i %25 oranda görürken geç VİP'i %10.7 oranında gördük. Subglottik aspirasyon uyguladığımız grupta ise erken VİP %4.3 oranında iken geç VİP %17.4 idi. Çalışmamızda subglottik aspirasyon uyguladığımız grupta erken dönemde görülen VİP istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Valles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da çalışmamıza benzer olarak mekanik ventilasyonun ilk haftasından sonra iki grup arasında pnömoni insidansı yönünden istatistiksel fark gösterilemedi (5). Dezfulian ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz de subglottik sekresyon drenajının sadece erken tip VİP'i önlemede etkili olduğunu rapor etmiştir (3). Ancak son yıllarda Lacherade ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışma subglottik sekresyon drenajının her iki tip VİP'i de azaltabileceğini öne sürmektedir (93).

Rello ve arkadaşları da VİP gelişim riski üzerine devamlı subglottik sekresyon aspirasyonunun etkilerini değerlendirmişlerdir (77). Mekanik ventilasyon uygulanan 83 hastalık bir seride araştırmacılar devamlı subglottik sekresyon aspirasyonunun yetersizliğinin VİP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü (rölatif risk, 5.29; %95 CI 1.24-22.64) olduğunu bulmuşlardır.

Smulders ve ark (7), Valles ve ark (5), Kollef ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmalar, bizim çalışmamıza benzer olarak, subglottik sekresyon drenajının mortalite, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi temel prognostik göstergeler üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki göstermediğini bildirmiştir. Ancak gerek Dezfulian ve arkadaşlarının total 896 hasta ve 5 çalışmayı temel aldıkları meta-analiz, gerekse Muscedere ve arkadaşlarının 13 randomize klinik çalışma ve total 2242 hastanın incelendiği meta analiz mortalite yönünden her iki grup hastalarda önemli bir fark gösteremezken, subglottik sekresyon drenajının hem mekanik ventilasyon süresini hem yoğun bakımda kalma süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (3,94).

Subglottik sekresyonların aspirasyonu, pulmoner kolonizasyon ve/veya enfeksiyon oluşturan bütün mikroorganizmaları aynı şekilde etkilemeyebilir. Valles, Smulders ve Kollef (5-7) tarafından tanımlanan bu koruyucu etki, Gram pozitif türler tarafından oluşturulan pnömoni sayısında azalmanın görülmesine dayanmaktadır. Subglottik sekresyon drenajı bronşial ağaca ulaşan mikroorganizma miktarını azaltır. Gram pozitif bakteriler tarafından VİP oluşturulmasında gerekli inokulumun gerçekleşmesi için *Enterobacteriaceae* veya *Pseudomonas aeruginosa* tarafından oluşturulan vakalarda görülenden daha fazla sayıda Gram pozitif koka gereksinim vardır (96). Bu nedenle subglottik sekresyon drenajında daha az Gram pozitif bakteri görülüyor olabilir. Diğer bir muhtemel görüş ise aslında bütün bakterilerin hava yolu kolonizasyonunda aynı yolu izlemediğidir. *Pseudomonas aeruginosa* ve muhtemelen diğer non-fermentabl Gram negatif bakteriler bukkal veya orofaringeal hücrelerden trakeal epitel hücrelerine daha büyük oranda yapışma ve kolonize olabilme kabiliyetine sahiptirler (97). Bizim çalışmamızda da hem erken hem de geç VİP' te Gram pozitif bakteri türleri Gram negatif türlere göre oldukça az görülmüştür. Ancak Kollefin çalışması gibi bizim çalışmamız da her hangi bir sonuç çıkarmak için oldukça az sayıda VİP'i içermektedir.

Özellikle günümüzde bütün yoğun bakım ünitelerinde en sık rastlanan ve oldukça önemli bir sağlık sorunu oluşturan *Acinetobacter baumannii* çalışmamızda en sık rastlanan erken ve geç tip VİP etkeni olmuştur. İnan ve ark (21) 2004-2010 yılları arasında 4 YBÜ'de 5572 hastada yaptığı prospektif bir çalışmada en sık rastlanan VİP ajanları olarak; %42 oranında *Acinetobacter baumannii*, %23,6 oranında *Pseudomonas aeruginosa*, %16,1 oranında *Staphylococcus aureus*'u bulmuştur.

48 saatten daha fazla uzamış mekanik ventilasyon VİP için en önemli risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri orofaringeal kolonizasyon, gastrik kolonizasyon, termal hasar, 60 yaş üstü olma, travma, cerrahi geçirmiş olma, immünsüpresif kullanımı, organ yetmezliği,

sinüzit, komorbiteler, acil entübasyon, reentübasyon, bronkoskopi, trakeostomi, nasogastrik tüp kullanımı, sedasyon uygulanması, steroid kullanımı, santral venöz kateter uygulanması, antibiotik kullanımı, yatak pozisyonunun düz olması sayılabilir (98). Rello ve arkadaşlarıda entübasyonun ilk 48 saati içerisinde pnömoni gelişimi için risk faktörlerini; entübasyona neden olan durum, büyük volümlü aspirasyon, acil girişim, CPR, GKS'nun 9'un altında olması, sedasyon uygulaması, önceden antibiyotik kullanımı ve önceki enfeksiyon olarak bildirmişlerdir (22). Biz de çalışmamızda travma, geçirilmiş cerrahi, immünosüpresif ajan kullanımı, organ yetmezliği, 60 yaş üstü, acil entübasyon, reentübasyon, nazogastrik tüp uygulaması, komorbite ve antibiyotik kullanımını risk faktörleri olarak belirledik. Bu risk faktörleri açısından her iki grubu karşılaştırdığımızda geçirilmiş cerrahinin kontrol grubu hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek bulunması haricinde anlamlı fark tespit etmedik.

Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan endotrakeal tüpün kafı, sekresyonların mikroaspirasyonlarını önleyerek VİP sıklığını azaltmaktadır. Bu nedenle kaf basıncının düzenli olarak ölçümü Avrupa Çalışma Grubu (ETF) rehberine göre tartışmasız olarak VİP için koruyucu olarak belirtilirken, Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ATS-İDSA) rehberinde iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalardan gelen iki öneri yer almaktadır (27). Bu rehberlere göre kaf basıncı 20-30 cmH_2O arasında tutulmalıdır. Çünkü bu basınç 20 cmH_2O'dan düşük tutulursa entübasyon tüpü kafi etrafından sekresyonlar alt solunum yoluna aspire edilmekte eğer 30 cmH_2O'dan yüksek tutulursa trakeal perfüzyon basıncı bozulacağından mukozal silia kaybolacak, ülserasyon, kanama, trakeal stenoz ve trakeoözofagial fistüle kadar giden komplikasyonlar oluşacaktır.

Domuz trakeası ile yapılan bir hayvan çalışmasında, 10 segmentte domuz trakeasına 0.5 cm'lik segment alanlarına 2 dakika boyunca 30 nefeslik hareket simulasyonu uygulanıyor ve kaf basıncı 50 cmH_2O'dan yavaş yavaş 5 cmH_2O'ya kadar düşülüyor. Bu sırada trakeanın üst kısmından verilen 5 ml'lik glukoz solusyonunun aşağı segmente geçisi bir glukometre aracılığı ile takip ediliyor ve bu takipte eşik değer 80mg/dl olarak tespit ediliyor. Sonuç olarak sekresyonların aşağı geçmemesi için uygun basınç 29±3.2 cmH_2O olarak bulunuyor. Bu dönemde trakeal segmentlerde mukozal hasara rastlanmıyor (99).

Yapılan çalışmalarda ETT kaf basıncı yetersizliğinin VİP gelişiminde modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu ve genelde rutin takip edilmediği sonucuna varılmıştır (100). Subglottik aspirasyondan maksimum verimin alınabilmesi ve balona bağlı trakeal hasarın önlenebilmesi için kaf basıncın 20-30 cmH_2O da devamlı kalması önemlidir. Subglottik aspirasyonun VİP insidansı üzerine etkilerini inceleyen pek çok farklı çalışmada

kaf basıncı monitörizasyonu genelde 4 saatlik kontrollerle el manometresiyle yapılmıştır (5,7,10). Ancak aralardaki periyotlarda meydana gelecek basınç değişikleri mikroaspirasyonlara yol açıp çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecektir. Bu nedenle çalışmamızda her iki grupta standardizasyonu sağlamak amacıyla çalışma süresince ETT kaf basıncını 25 cmH_2O'luk bir sabit basınçta tutacak dijital kaf ölçer cihazı kullandık.

Suni hava yolu araçları ile ilişkide bulunan orofaringeal, laringeal ve trakeal yapılar yüksek oranda hasarlanma riskine sahiptir. ETT kaf basıncı, çapı, entübasyon süresi ve hastanın hareketi, hava yolu hasarı için önemli risk faktörlerindendir. Subglottik aspirasyona imkan tanıyan ve bir dorsal lümene sahip ETT'lerinde trakeal hasar için ilave bir risk faktörü de söz konusu olabilir. Berra ve arkadaşları subglottik sekresyonların devamlı aspirasyonunun etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında devamlı subglottik sekresyon aspirasyonunun vakumuna bağlı olarak koyun trakeasında rastlantısal olarak mukazal hasara ait bulgulara rastladılar (99). Bu çalışmanın yayınlanmasından sonra bu tip tüplere bağlı mukozal hasarın nedeninin ne olabileceği üzerine fikir üretilirken bu tip tüplerin kullanımına bağlı şüpheli trakeal hasar vakaları bildirildi (101) Subglottik aspirasyona izin veren ETT'lerin bazı yapısal parçaları bu hasara neden olabilir. Dorsal lümenden uygulanan devamlı vakum, trakeal mukozanın bu tüpün dorsal lümeni içerisine doğru protrize olmasına yani mukozal invajinasyona yol açarak hasara neden olabildiği gibi aynı zamanda dorsal lümen orifisinin ters tarafında yani tüpün ön kısımda kaf yer değiştirerek trakea içerisinde kafın asimetrik olarak yerleşmesine de neden olabilir. Bu durum hava yollarının CT incelemesi ile de gösterilmiştir (101). Aynı zamanda bu tüplerdeki ilave dorsal lümen bir parça tüp çapını artırırken aynı zamanda tüpü daha rijit hale getirmektedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi entübasyon tüpünün çapının ve rijiditesinin artması hava yolu hasarı için herkesin kabul ettiği önemli risk faktörleridir. Siobal ve arkadaşları aşırı yanık hasarı bulunan bir hastanın uzamış entübasyonu esnasında bu tüplerin mukozal hasar ve daha sonra da trakeo-innominant arterde fistül geliştirdiğinden şüphelenmişlerdir (102). Devamlı subglottik aspirasyona bağlı trakeal duvar hasarını bildiren bir deneysel çalışma bulunmasına rağmen ekstübasyon sonu laringeal dispne sıklığında artışı rapor eden günümüzde sadece bir tane gözleme dayalı çalışma vardır (103). Günümüzde devamlı subglottik aspirasyon ile aralıklı subglottik aspirasyonun VİP gelişimi üzerine etkinliğini ve güvenilirliğini inceleyen randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu kısıtlı veriler eşliğinde bazı araştırmacılar aralıklı subglottik aspirasyonu önermekle birlikte maalesef bu aralığın ne kadar olması gerektiği de belirsizdir. Günümüzde VİP için hazırlanan rehberlerde de subglottik

sekresyon drenajı önerilirken drenajın aralıklımı yoksa devamlımı uygulanması gerektiği üzerine herhangi bir tavsiye bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda etkinliğinin daha iyi olacağı düşüncesiyle devamlı aspirasyon yöntemini ve aspirasyon kuvveti olarak üretici firmanın da önerdiği 20-25 mmHg'lık daha yumşak bir sabit basınç seviyesini kullandık. Bizim uyguladığımız bu basınç düzeyi daha önce yayınlanan devamlı subglottik aspirasyon çalışmalarıdan daha yüksek değildi. Çalışmamızda her iki grupta ekstübasyondan sonra laringeal dispne veya laringeal dispneli veya dispnesiz reentübasyon, ya da hava yollarında hasarı gösterir herhangi klinik bulgu gözlenmedi.

Yoğun bakım ünitelerinde VİP tanısı koymak zordur. Tanı genellikle klinik, radyolojik, mikrobiyolojik kriterlere göre konur (1). Bunlar infeksiyona ait sistemik bulgular, akciğer röntgen incelemesinde yeni infitrasyon ya da mevcut infiltrasyonda artış, bakteriyolojik olarak akciğer parankim infeksiyonunun tespit edilmesidir. VİP gelişimi ve önlenmesi ile ilgili yapılan pek çok klinik çalışmada VİP teşhisinde, X-ray de yeni ve progresif infiltrasyon, ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni, pürülan sekresyon gelişimi gibi klinik kriterleri baz olarak alınmış ve sonra mikrobiyolojik çalışmalarla doğrulamıştır (5-7,93). Biz de çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak JOHNSON klinik kriterlerini kullanarak VİP tanısına ulaştık ve bu tanıyı doğrulamak için ise hafta iki gün veya VİP'ten şüphelenildiğinde alınan bronkoskopik BAL ile alt solunum yolu sekresyonunun bakteriyolojik incelemesini gerçekleştirdik.

Çalışmamızda bakteriyolojik inceleme amacıyla alt solunum yollarından örnek almak için Üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonun az olması ve spesifitesinin yüksek olması sebebiyle bronkoskopik BAL tekniğini kullandık. Bu teknikte ortalama 100.000 alveol gibi büyük bir alandan örnek alınabilir. Her ne kadar bronkoskopi kullanılmış olsa dahi kontaminasyon riski mevcuttur. Bu nedenle BAL sıvısının Gram boyama preparatının incelenmesinde mikroorganizma görülmesi kesin olarak pnömoni tanısını koydurtmaz. Gram incelemesi sonucunda bakteri saptanması % 78 duyarlılıkta 10^3 cfu/ml üreme olacağının göstergesidir (104). Kontaminasyon olasılığı nedeniyle BAL sıvısının incelenmesinde kantitatif yöntemler kullanılmalıdır. Normalde enfekte akciğer dokusunun 1 ml'sinde 10^6 -10^8 cfu/ml bakteri bulunur. BAL işlemi esnasında alınan sıvı dilüe bir sıvı olduğundan kültürlerde 10^4 cfu/ml ve üzeri üremeler tanı için anlamlı kabul edilir. Kantitatif BAL sıvısının incelenmesi % 73 ± 18 sensitivite, % 82 ± 19 spesifite gösterir (105). Bu nedenle bizde çalışmamızda 10^4 cfu (colony forming unit)/mL veya

daha fazla koloni ihtiva eden pozitif bronkoalveolar lavaj kültürünü VİP teşhisi için anlamlı kabul ettik.

Bizim bu çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. İlki, standart ETT kullanılan grupta pnömoni insidansının %40 gerçekleşeceği ve subglottik aspirasyon grubunda bu insidansın %10 daha az olacağı varsayıldığında, alfa değeri 0.05 ve beta değeri 0.20 alınırsa çalışma için her bir grupta 55 hasta olması gerekirken bizim hasta sayımız daha düşüktü. İkincisi hastalarımız randomize olarak seçilmesine rağmen mikrobiyologlar randomizasyon kollarına kör iken çalışmayı yürüten doktor, hemşire randomizyon kollarına kör değildi. Üçüncüsü her iki grup arasında ekonomik açıdan değerlendirme yapılmadı. Dördüncüsü ise çalışılan hasta grupları geniş bir hastalık yelpazesi içerisinde homojen değildi.

Sonuç olarak bu prospektif randomize kontrollü çalışmamız devamlı subglottik sekresyon aspirasyonunun, bronkoskopik BAL örneğininin kantitatif mikrobiyolojik analizi ile doğrulanan VİP insidansını, hava yollarında herhangi bir arzu edilmeyen klinik hasar oluşturmadan özellikle eken görülen VİP'i istatistiksel anlamlı şekilde azaltarak gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur. Ancak çalışmamız devamlı subglottik aspirasyonun hastanın temel prognostik göstergelerinden olan mortalite, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini gösterememiştir.

6. ÖZET

Amaç:

Yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda ventilatör ilişkili pnömonin önlenmesinde, devamlı subglottik sekresyon drenajının etkilerini prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Yetmiş iki saatten daha uzun süre mekanik ventilasyon gereksinimi olacağı beklenen 54 hasta çalışmamıza alındı. 51 hasta analiz edildi.

Hastalar randomize olarak Kontrol Grubu (Grup K) ve Subglottik Aspirasyon Grubu (Grup S) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol Grubuna standart entübasyon tüpü, Subglottik Aspirasyon Grubuna subglottik drenaj uygulana bilen entübasyon tüpü uygulandı. Çalışma süresince Grup S'de özel bir cihaz ile sabit basınç altında devamlı subglottik aspirasyon uygulandı. Her iki grupta bir dijital kaf basınç ölçer cihazı ile kaf basıncı, 20-30 cmH_2O'lık basınçta sabit tutuldu. VİP teşhisi klinik ve radyolojik kriterlere göre konup, bronkoskopik BAL ile elde edilen materyalin mikrobiyolojik kantitatif analizi ile doğrulandı.

Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, APACHE II skorları, VİP için risk faktörleri, ekstübasyondan sonra yaşanan hava yolu sorunları kaydedildi. VİP belirti ve bulguları yönünden günlük olarak takip edildi.

Bulgular ve Sonuç

Çalışmaya katılan gruplar arasında demografik özellikler ve APACHE II skorları yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arasında risk faktörleri açısından geçirilmiş cerrahi ve 60 yaş üzeri hasta sayısı dışında istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmedi. Analiz ettiğimiz 51 hastanın 15'inde (%29.4) VİP gelişti. Grup K'da 28 hastasının 10'nunda (%35,7) VİP görülürken (RR=2,04, CI=0,83-4,99), grup S'de 23 hastanın 5'inde (%21,7) VİP tespit (RR=0,21, CI=0,03-1,52) edildi. Her iki grup VİP gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (P=0,276). Ancak ilk 5 günde gelişen VİP istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubunda daha yüksekti (sırasıyla, %25'e karşı %4.3, P=0.046). VİP gelişme hızı Grup K'da 17.48 (*VİP sayısı / ventilatör günü x* 1000) iken grup S'de 11.62 (*VİP sayısı / ventilatör günü x* 1000) idi. Gruplar arasında yoğun bakım mortalitesi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0.05). Ekstübasyondan sonra hiçbir hastada hava yolu hasarı ile ilgili klinik bir patolojiye rastlanmadı.

Sonuç olarak bu prospektif randomize kontrollü çalışmamız devamlı subglottik sekresyon aspirasyonunun VİP insidansını, hava yollarında herhangi bir arzu edilmeyen klinik hasar oluşturmadan özellikle eken görülen VİP'i istatistiksel anlamlı şekilde azaltarak gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur.

7. SUMMARY

Purpose:

We aimed to assess the effects of continuous drainage of subglottic secretion in the prevention of ventilator-associated pneumonia in patients requiring prolonged mechanical ventilation for more than 48 hours in the intensive care unit as a prospective, randomized, controlled study.

Materials and Methods:

54 patients whose mechanical ventilation requirement were expected to be longer than seventy-two hours included in our study. 51 patients were analyzed. Patients were divided into two groups, which randomized as the control group (Group C) and Subglottic Aspiration Group (Group S). For the control group standard intubation tube and for the subglottic aspiration group intubation tube who applied subglottic drainage was performed. During the study, in Group S continuous subglottic aspiration underwent under constant pressure with a special device. In both groups, the cuff pressure, kept in a constant pressure of 20-30 cmH_2O by using of digital cuff pressure device. The diagnosis of Ventilator Assocated Pneumonia (VAP) based on clinical and radiological criteria and the which material obtained by bronchoscopy with BAL was confirmed by quantitative microbiological analysis. The demographic characteristics, comorbid diseases, APACHE II scores, risk factors for VAP and airway problems after extubation were recorded. Signs and symptoms of VAP were monitored daily.

Results and Conclusion:

Between groups participating in the study in terms of demographics and APACHE II scores there were no statistical differences ($p > 0.05$). According to the risk factors between the groups; there were no statistically significant difference was detected rather than in terms of the number of patients with previous surgery and over the age of 60. The VAP was developed in 15(29.4%) from 51patients that we have analyzed. In Group C VAP was developed in 10(35.7%) from 28 patients (RR=2,04, CI=0,83-4,99), while in Group S VAP was developed in 5(21.7%) from 23 patients (RR = 0.21, CI = 0.03 - 1.52). Both groups when compared according to the development of VAP, there were no statistically significant differences were detected (P = 0.276). However, in the first 5 days the development of VAP were significantly higher in the control group (respectively, 4.3% vs 25%, P = 0.046). The growth rate of VAP in Group C were 17.48 (VAP number / ventilator day x 1000), while in Group S were 11.62 (the number of VAP / ventilator day x

1000). Between the groups there were no statistically significant difference according to ICU mortality, length of ICU stay and length of hospital stay (P> 0.05). After extubation, none of the patients detected with a clinicopathological injury of airway.

In conclusion, this prospective randomized controlled study, demonstrated that the incidence of VAP (especially early development of the VAP) with continuous aspiration of subglottic secretions without creating any undesirable clinical damage in the airways was significantly reduced.

8. KAYNAKLAR

1. Noyalm MJ, Sujatha S,et al.Ventilator assocated pneumonia.Europan Journal of Internal Medicine21:360-368,2010
2. Safdar N,Dezfllian C,Collard HR,et al.Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia:a systemic review.Crit Care Med 33:2184-93,2005
3. Dezfluian C,Shojania K,Collard HR,et al.Subglottic secretion rainage for preventing ventilator associated pneumoniaa:a meta-analysis.Am J Med 118:11-18,2005
4. Mahul P,Auboyer C,Jospe R,et al.Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients:Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stres ulcer prophylaxis.İntensive Care Me 18:20-5,1992.
5. Valles J,Artigas A,Rello J, et al.Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator assocated pneumonia.Ann Intern Med 122:179-86,1995
6. Kollef MH,Skubas NJ,Sundt TM.A randomized clinical tial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients.Chest 116:1339-46,1999
7. Smulders K, van der HH,Weers-pothoff ıet al.Arandomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation.Chest 121:858-62,2002.
8. Lorente L, Lecuona M, Jime´nez A, et al: Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1079–1083
9. Scherzer R. Subglottic secretion aspiration in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a review of the literature. Dimens Crit Care Nurs. 2010 Nov-Dec;29(6):276-80.9. kaynak
10. Bouza E, Pe´rez MJ, Mun˜ oz P, et al: Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. Chest 2008; 134:938–946
11. Depew CL, Subglottic secretion drainage: a literature review. Advanced Crit Care. 2007 Oct-Dec;18(4):366-79.
12. Christos K. George I. Vassilios E. Vassilios N. Theodsia D. Ioannis A. Investigating the Failure to Aspirate Subglottic Secretions with the Evac Endotracheal Tube. Anesthesia Analgesıa, Vol. 105 , No. 4, October 2007 1083-85.
13. Donowitz GR, MandelI GL. Acute pnomoniae. In: MandelI GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandel!, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philade1phia: Elsevier ChurchilI Livingstone, 2000:717-743
14. Gaynes R. Health-care associated bloodstream infections: a change in thinking. Ann Intern Med 2002;137(10):850-851
15. Vincent J.L.: Prevention of nosocomial pneumonia, Thorax.; 54 (6): 544-9, 1999
16. Chastre J, Fagon JY: Pneumonia in the ventilator-dependent patient,ın Tobin MJ (ed): Principles and Practıce of Mechanical Ventilation. NewYork, McGraw-Hill, 1994, p 857.
17. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH: A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. Chest 2000; 117: 1434– 1442
18. National Nosocomial Infections SurveilIance (NNIS) Report: Data summary from October 1986-AprilI997, issued May 1997: a report from the NNIS System. Am J Infect Control 1997;25:477.
19. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Ineidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in criticalIy iLI patients. Ann Intern Med 1998; 129(6):433-440.
20. Hospıtal-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.
21. İnan D, Saba R, Keskin S, Öngüt G, Öğünç D, Günseren F, Mamikoğlu L:Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı: Araç kullanım ve Araç iliskili infeksiyon oranları. Hastane Ðnfeksiyonları Dergisi 8: 50-56, 2004.
22. Rello J, Diaz E, Roque M, et aL. Risk factors for develaping pneumania within 48 hours of intubation. Am J of Respir Crit Care Med 1999; 159:1742-1746.
23. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142:523-528.
24. Parker JM. Ventilator- associated pneumonia. In:Gates RH (ed). Infectious Disease Secrets. Philadelphia: Hanley&Belfus Ine 1998; 279-82.
25. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensıve care unit, ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996;22387-94.

26. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays ın the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002;122:262-8
27. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of Amerıca. Guidelines for the management of adults with hospitalacquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171 :388-416.
28. Bergen GAı Toney JF. Infection versus colonization in the critical care unit. Critica i Care Clinies 1998; 14:7190.
29. Estes RJı Meduri GD. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanism of bacterial trans colonization and airway inoculation. Intensive Care Med 1995; 21:365-83.
30. Dreyfuss Dı Djedaini Kı Weber P, et aL. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventlation with circuit changes every 48 hours versus no change. American Review of Respiratory Disease 1991; 143:738-43.
31. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. Crit Care Med 2003; 31:2544-255L
32. Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Doem GV; The GRASP Study Group. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and group A beta-haemolytic streptococci in 20022003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. Int J Antimicrob Agents 2005;25(2):148-156.
33. Pallares R, Capdevila O, Linares J, Grau I, Onaga H, Tubau F, et aL. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with nonmeningeal systemic pneumococcal infections. Am J Med 2002; 113(2): 120-126.
34. Derınesen PJ, van der Yen AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(6): 13 71-13 75
35. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact ofprevious antimicrobial therapy on the etiologyand outcome ofventilatorassociated pneumonia. Chest 1993;104(4):12301235.
36. Rello J, Ricart M, Ausina V, Net A, Prats G. Pneumonia due to Haemophilus influenzae among mechanically ventilated patients. Incidence, outeome, and risk factors. Chest 1992;102(5): 1562-1565.
37. Shah PM. Staphylococcus aureus in lower respiratory infections.Clinical relevance of antimicrobial resistance. Semin Respir Infect 2001;16(3):196-202
38. Stevens DL. Community-acquired Staphylococcus aureus İnfections: Increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium. Curr Opin Infect Dis 2003;16(3):189-191
39. Pujol M, Corbella X, Pena C, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, et al. Clinical and epidemiological fmdings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17(9):622-628.
40. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez- Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin resistant and methicillinsensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(6 Pt 1):1545-1549.
41. Lindsay JA, Holden MT. Staphylococcus aureus: superbug, super genome? Trends MicrobioI2004;12(8):378-385.
42. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton Valentine leukocidin genes:Worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003;9(8):978-984.
43. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for elinical microbiologists and İnfection control specialists. Am J Infect Control 2005;33(2):104-107.
44. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, Coll P. Recurrent Pseudomonas aeruginosa pneumonia in ventilated patients:relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med 1998;157(3 Pt 1):912-916.
45. Galan JE, Collmer A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. Science 1999;284(5418):1322-1328.
46. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J, et aL. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic Pseudomonas aeruginosa infections. J Infect Dis 2001;183(12):1767-1774.
47. Hauser AR, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Valles J, Engel JN, Rello J. Type III protein secretion is associated with poor elinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Med 2002;30(3):521-528.
48. Marra A. Can virulence factors be viable antibacterial targets? Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2(1):61-72.
49. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant acinetobacter infections: an emerging challenge to elinicians. Ann Pharmacother 2004;38(9):1449-1459

50. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry , Gomez M, et aL. An outbreak due to multiresistant Acinetobacter baumannii in a bum unit: risk factors for acquisition and management. Infect Control Hosp EpidemioI2002;23(5):261-267
51. Gamacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact ofpneumonia caused by Aeinetobaeter baumannii in intubated patients: a matched cohort study. Crit Care Med 2003;31(10):2478-2482.
52. Montero A, Corbella X, Ariza J. Clinical relevance of Acinetobaeter baumannii ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2003 ;31 (1 O) :25 57-2559.
53. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant Acinetobaeter nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999;115(5):1378-1382
54. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections ofthe lung. Chest 1987;91(6):901-909. 97s
55. Robert R, Grollier G, Frat JP, Godet C, Adoun M, Fauchere JL, et al. Colonization of lower respiratory tract with anaerobic bacteria in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 2003;29(7): 1 062-1 068
56. Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Ineidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1996;153(4 Pt 1):1292-1298.
57. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. Chest 1999;115(1):178-183.
58. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in verıtilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? Chest 2002;122(4):1389-1399
59. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J, et aL. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1):625-629
60. Rumbak MJ, Baselski V, Belenchia JM, Griffin JP. Case report: Acute postoperative respiratory failure caused by Chlamydia pneumoniae and diagnosed by bronchoalveolar lavage. Am J Med Sci 1993;305(6):390-393
61. Stott DJ, Kerr G, Carman WF. Nosocomial transmission ofinfluenza. Occup Med (Lond) 2002;52(5):249-253
62. Porteous C, Bradley JA, Hamilton DN, Ledingham IM, Clements GB, Robinson CG. Herpes simplex virus reactivation in surgical patients. Crit Care Med 1984;12(8):626628.
63. Tanaka S, Toh Y, Minagawa H, Mori R, Sugimachi K, Minamishima Y. Reactivation of cytomegalovirus in patients with cirrhosis:analysis of 122 cases. Hepatology 1992; 16(6): 1409-1414
64. National nosocornial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Anı J Infect Control 2004;32(8):470-485.
65. Doganay M Ünal S, Biberoğlu K. Nozokomiyal Pnömoni. Hastane infeksiyonları 2003:519;530.
66. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. Crit Care 2008;12R56
67. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PO, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologie analysis of bronehoscopic and nonbronehoscopic "biind" bronchoalveolar lavage fluıd. Am Rev Respir Dis 1991;143:112-19.
68. Nseir S, Dı Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et aL. Nosocomial tracheobronchitis in mechanıcally ventilated patıents: incidence, aetiology and outcome. Eur Respir J 2002;20:1483-9.
69. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densittes in patients IMth clinical manifestatıons of ventılator-associated pneumonia Chest 1994;106:221-35
70. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903
71. Fagon JY, Chastre J, Wolff M Gervaıs C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, et al. Invasive and Noninvasive Strategies for' Management of Suspected Ventilator Associated Pneumonia. Ann Intern Med 2000;132:621-30
72. Sanehez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, EI-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et at. Impact of ınvasive and noninvasive quantitative culture samplıng on outcome of ventilator associated pneumonia: a pilot study. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:371-6.
73. Ruiz M Torres A, EIMg S, Marcos AM Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonıa. Am J Respir Crıt Care Med 2000;162119-25.

74. Burns KE, Adhikarı NK, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilıtate liberation from mechanical ventilation. Can J Anaesth 2006;53:305-15.
75. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinıcal relevance of nosocomial maxillarys sinusitis in the critically iii. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:776-83.
76. Lorente L. Nonpharmacologic measures to prevent ventilator associated pneumonia. Clin Pulm Med 2008;1563- 70.
77. Rello J, Soriora R, Jubert P, Artıgas A, Rue M vatles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care Am J Respir Crit Care Med 1996;154:111-5.
78. Wain JC. Postintubation tracheal stenosis. Chest Surg Clin N Am 2003;13:231-46
79. Ruffell A, Adamcova L. Ventilator-associated pneumonia: prevention is beter than cure. Nurs Crit Care 2008;13:44-53.
80. Lassence A, Alberti C, Azoulay E, Le Mere E, Cheval C,Vincent F, et al. Impact of unplanned extubation and reintubation after weanıng on nosocomial pneumonıa risk ın the intensive care unit: a prospective multicenter study. Anesthesiology 2002;97148-56.
81. İbrahirn EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. Chest 2001 ;120:555-61.
82. Colice GL, Stukel TA, Daın B. Laryngeal complications of prolonged ıntubation. Chest 1989;96:877-84.
83. Lacherade JC, Auburtin M Cerf C, Van de Louw A, Soufir L, Rebufat Y, et al. Impact of humidification systems on ventilator-associated pneumonia: a randomized multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1276-82
84. Jongerden IP, Rovers MM Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suctıon systems in mechanically ventilated intensıve care patients: a meta-analysis. Crit Care Med 2007;35:260- 70
85. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, et al. North American Summit on Aspiratıon in the Critically III Patient: consensus statement JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;2680-5.
86. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia ın mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet 1999;354:1851-8.
87. Smet AMGA, Kluytmans JAY, Cooper S, Mascini EM Benus RF, van der Werf TS, et aL. Decontamination of the digestlve tract and oropharynx In ICU patlents. N Engl J Med 2009;360:20-31.
88. Taylor RW, Manganaro L, O'Brlen J, Trottler SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenlc packed red blood cell transfuslon on nosocomial infectlon rates in the crltically III patient. Crit Care Med 2002;30:2249-54.
89. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M Kennedy V, Gentry LO. Effectıveness of 0.12% chlorhexidlne gluconate oral rlnse ın reducing prevalence of nosocomlal pneumonla in patlents undergolng heart surgery. Am J Crit Care 2002; 11 :567- 70.
90. Koenlg SM TruwtJD. Ventllator-Associated Pneumonla: Diagnosis, Treatment, and Preventlon. Clln Microbiol Rev 2006;19637-57.
91. Cometta AJD, Baumgartner DLW, Zimmerli D, Zimmerlı W, Pittet D, Chopart P, et aL. Prospective randomızed comparison of Imlpenem monotherapy vvith imlpenem plus netilmicin for treatment of severe intections In nonneutropenlc patients. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1309-13
92. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Society, Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia.2004 Aug 17;141(4):305-13.
93. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, Fangio P, Appere de Vecchi C, Ramaut C, Outin H, Bastuji-Garin S. et al.Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial.Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:910-917
94. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2011 Aug;39(8):1985-91.
95. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilation – acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1839-1847.
96. Toews GB, Gross GN, Pierce AK. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic response in mice. Am Rev Respir Dis 1979;120:559-566.

97. Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect 1990; 5:173-184
98. Joseph N.M, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: A review. European Journal of Internal Medicine 21:360-368, 2010.
99. Berra L, De Marchi L, Panigada M, et al. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. Crit Care Med 2004; 32:2071-2078
100. R D Seegobin and G L van Hasselt. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 March 31; 288(6422): 965–968.
101. Harvey RC, Miller P, Lee JA; et al. Potential mucosal injury related to continuous aspiration of subglottic secretion device. Anesthesiology 2007;107:666-669;
102. Siobal M, Kallet RH, Kraemer R, et al. Tracheal-innominateartery fistula caused by the endotracheal tube tip: Case report. Respir Care 2001; 46:1012-8.
103. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, et al. Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients: effect of semi-recumbent position and continuous subglotticsuctioning. Intensive Care Med 2004;30:225-223
104. Precates A, Sefarim N, Argyropoulou A. The diagnostic value of Gram stain of BAL samples in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Scand J Infect Dis1998;30:43-47
105. Pedro GS. Are quantitative cultures usefull in the hospital acquired pneumonia? Chest 2001;119:385-390

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN ve Yrd. Doç. Dr.Funda GÖK 'e; bilimsel birikimi ve öngörüsü ile yol gösterici olan tez danışmanım, hocam Prof.Dr.Alper YOSUNKAYA'ya; bu çalışmanın yürütülmesi sırasındaki sabır ve içtenlikleri için tüm Reanimasyon Kliniği çalışanlarına; tüm asistan arkadaşlarıma, Ağrı Bilim Dalı ve ameliyathane çalışanlarına,

Dualarını esirgemeyen annem Hatice ATABERK ve babam F. Yalçın ATABERK'e,

Her zaman yanımda olan eşim Sungur KÖKER ve ilgiye ihtiyaçları olduğu dönemde anlayışları ile bana destek olan kızlarım Elif ve Eda'ya, oğlum Abdullaha teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ayşe KÖKER